

Mikrostrukturelle Veränderungen der Hirnsubstanz von ALS-Patienten in Voxel-basierter Kernspintomographie

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Susanne Penzlin

geboren am 16.08.1986 in Gera

Gutachter:

1. PD Dr. med. Julian Großkreutz, Hans-Berger-Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Jena
2. Prof. Dr. rer. Nat. med. habil. Jürgen R. Reichenbach, Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie / AG Medizinische Physik, Universitätsklinikum Jena
3. Prof. Dr. med. Bahram Mohammadi, International Neuroscience Institute, Medizinische Hochschule Hannover

Tag der öffentlichen Verteidigung: 04.11.2014

Abkürzungsverzeichnis

AC	anteriore Kommissur
AGes	Allgemeiner Gesundheitszustand (Subscore SF-36)
ALS	Amyotrophe Lateralsklerose
ALSFRS	ALS-Functional Rating Scale
AMPA	α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoazol-Propionsäure (Calcium-permeabler Glutamat-Rezeptor)
ANCOVA	Analysis of Covariances
ATP	Adenosintriphosphat
BA	Brodmann-Areal
BDNF	brain-derived neurotrophic factor (Wachstumsfaktor)
Cho	Cholin
CNTF	ciliary neurotrophic factor (Wachstumsfaktor)
Cr	Kreatin
CST	Corticospinaler Trakt
CT	Computertomographie
Cu	Kupfer
DTI	Diffusion Tensor Imaging
EAAT2	Astrozyten-spezifischer Glutamat-Rezeptor in Motoneuronen
EFNS	European Federation of Neurological Societies
EMG	Elektromyographie
EmRo	Emotionales Rollenverhalten (Subscore SF-36)
EQ-5D	EuroQoL-5D
ER	endoplasmatisches Retikulum
FA	fraktionale Anisotropie
FAB	Frontal Assessment Battery
fALS	familiäre Amyotrophe Lateralsklerose
FDG	Fluordesoxyglukose
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FTD	frontotemporale Demenz
FTLD-U	frontotemporale lobäre Degeneration mit Ubiquitin-positiven Einschlüssen
FWHM	full width at half maximum
G93A	Glycin93 wird durch Alanin ersetzt (mutationsbedingt)
HF	Hochfrequenz
HSP	hereditäre spastische Spinalparalyse
KöFu	Körperliche Funktionsfähigkeit (Subscore SF-36)
KöRo	Körperliches Rollenverhalten (Subscore SF-36)
LQI	Lebensqualitätsindex
MD	mittlere Diffusivität
MMST	Mini Mental Status Test
MNI	Montreal Neurology Institute (MNI definierter neuroanatomischer Raum)
mRNA	messenger RNA
MRT	Magnetresonanztomographie
mSOD1	mutierte Superoxiddismutase-1
mtDNA	mitochondriale DNA
MTC	Magnetization Transfer Contrast
MTI	Magnetization Transfer Imaging
MTR	Magnetization Transfer Ratio
MW	Mittelwert
NAA	N-Acteyl-Aspartat

NIV	non-invasive ventilation (nicht invasive Beatmung)
PC	posteriore Kommissur
PEG	perkutane endoskopische Gastrostomie
PET	Positronen-Emissionstomographie
PLS	primäre Lateralsklerose
PPAR	Peroxisom-Proliferator aktivierter Rezeptor
PRG	perkutane radiologische Gastrostomie
Psyc	Psychische Funktionsfähigkeit (Subscore SF-36)
Q331K	Glutamin331 wird durch Lysin ersetzt (mutationsbedingt)
ROI	region of interest
sALS	sporadische Amyotrophe Lateralsklerose
Schm	Schmerzen (Subscore SF-36)
SD	Standardabweichung
SF-36	Short-Form 36
SOD1	zytosolische Kupfer/Zink-Superoxiddismutase-1
SoFu	Soziale Funktionsfähigkeit (Subscore SF-36)
SPECT	Single-photon-emission-computed-tomography
SPM	Statistical Parametric Mapping
SVC	Small Volume Correction
T1w	T1-Wichtung bei der Kernspintomographie
TDP-43	Protein, das sich in nicht amyloiden, Ubiquitin-positiven, zytoplas-matischen Einschlüssen neuronaler Zellen befindet
TE	Echozeit
TR	Repetitionszeit
TV	tracheostomic ventilation (invasive Tracheotomie)
V4A	Valin4 wird durch Alanin ersetzt (mutationsbedingt)
VBM	Voxel-basierte Morphometrie
VAS	Visuelle Analogskala
VEGF	vascular endothelial growth factor (Wachstumsfaktor)
Vita	Vitalität und körperliche Energie (Subscore SF-36)
wtSOD1	Wild-Typ-Superoxiddismutase-1 (nicht mutierte Form)
Zn	Zink
ZNS	Zentralnervensystem

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
Inhaltsverzeichnis	5
1. Zusammenfassung	8
2. Einleitung und Grundlagen der Amyotrophen Lateralsklerose	10
2.1. Definition	10
2.1 Epidemiologie	11
2.2 Ätiologie und Pathogenese	11
2.3 Hypothesen zum Motoneuronenuntergang	12
2.3.1 Superoxiddismutase-1 abhängige Toxizität	12
2.3.2 Glutamat-vermittelte Exzitotoxizität	13
2.3.3 Veränderungen im Zytoskelett	13
2.3.4 Mitochondriale Dysfunktion	14
2.3.5 Apoptose	14
2.3.6 Mangel an Wachstumsfaktoren	15
2.3.7 Glia-Zell-Pathologie	15
2.4.8 TDP-43	16
2.4 Neuropathologie	16
2.4.1 Makroskopie	16
2.4.2 Histologie	17
2.5.2.1 Histopathologische Veränderungen des ersten Motoneurons	19
2.5.2.2 Histopathologische Veränderungen des zweiten Motoneurons	19
2.5 Klinische Symptomatik und Verlauf	21
2.6 Sekundäre und Extra-motorische Symptome	22
2.7 Diagnosestellung	23
2.8 Therapie	24
2.8.1 ALS spezifische Pharmakotherapie	24
2.8.2 Symptomorientierte Therapie	25
2.9 Verlaufsformen und Prognose	27
2.10 Aktuelle bildgebende Diagnostik	28
2.10.1 Computertomographie (CT)	28
2.10.2 SPECT und PET	29
2.10.3 Kernspintomographie (MRT)	30
2.10.4 Magnetresonanzspektroskopie (MRS)	30
2.11 Spezielle MR-Techniken	31
2.11.1 Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)	31
2.11.2 Magnetization Transfer Imaging (MTI)	32
2.11.3 Diffusion Tensor Imaging (DTI) und Traktographie	32
2.11.4 Voxel-basierte Morphometrie (VBM)	33
2.12 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit	35
3 Material und Methoden	36
3.1 Auswahl der Probanden	36

3.1.1	Patienten	36
3.1.2	Gesunde Vergleichsgruppe	38
3.2	Klinische Scores	38
3.2.1	ALS-Functional Rating Scale (ALSFRS-R)	38
3.2.2	Mini Mental Status Test (MMST)	39
3.2.3	Frontal Assessment Battery (FAB)	39
3.2.4	Short Form 36 (SF-36)	40
3.2.5	EuroQoL-5D	40
3.3	Ablauf und Untersuchungsmethoden	41
3.3.1	Vorbereitung der Probanden	41
3.3.2	Magnetresonanztomographie	41
3.3.3	MRT-Messung	43
3.3.4	Kleinhirn	43
3.3.5	Voxel-basierte Morphometrie	43
3.3.5.1	Vorverarbeitung der Daten	44
3.3.5.2	Normalisierung	44
3.3.5.3	Segmentierung	44
3.3.5.4	Smoothing	45
3.3.5.5	Optimiertes VBM-Protokoll	45
3.3.5.6	Statistische Analyse	47
4	Ergebnisse	48
4.1	Klinische Daten der Patienten	48
4.2	Ergebnisse der erhobenen klinischen Scores	50
4.2.1	Mini Mental Status Test (MMST)	51
4.2.2	Frontal Assessment Battery (FAB)	51
4.2.3	EuroQoL-5D	51
4.2.3.1	ALS-Patienten	52
4.2.3.2	Gesunde Kontrollen	53
4.2.4	ALS-Functional Rating Scale (ALSFRS-R)	54
4.2.4.1	Auswertung im Verlauf	54
4.2.4.2	Progressionsrate	55
4.2.5	Short Form 36 (SF-36)	55
4.3	Ergebnisse der Voxel-basierten Morphometrie	57
4.3.1	Graue Substanz	57
4.3.1.1	Gruppenvergleich ALS-Patienten versus gesunde Kontrollen	57
4.3.1.2	Korrelation mit der ALS-Functional Rating Scale	59
4.3.1.3	Korrelation mit dem EuroQoL-5D	60
4.3.1.4	Korrelation mit dem Mini Mental Status Test	61
4.3.1.5	Korrelation mit der Frontal Assessment Battery	61
4.3.1.6	Korrelation mit dem Short Form 36	61
4.3.1.7	Korrelation mit der Erkrankungsdauer	61
4.3.2	Weißer Substanz	62
4.3.2.1	Gruppenvergleich ALS-Patienten versus gesunde Kontrollen	62
4.3.2.2	Korrelation mit der ALS-Functional Rating Scale	65
4.3.2.3	Korrelation mit dem EuroQoL-5D	67
4.3.2.4	Korrelation mit dem Mini Mental Status Test	67
4.3.2.5	Korrelation mit der Frontal Assessment Battery	68
4.3.2.6	Korrelation mit dem Short Form 36	68
4.3.2.7	Korrelation mit der Erkrankungsdauer	68
4.3.3	Kleinhirn	69
4.3.4	Ausschluss möglicher Einflussfaktoren auf die statistischen Analysen	69

4.3.5	Datenpooling mit Hannover	70
5	Diskussion	72
5.1	Aktuelle Studienlage	72
5.1.1	Neuropathologie der ALS und Theorien zum Motoneuronenuntergang	72
5.1.2	Befunde der aktuellen Bildgebung	73
5.1.3	Voxel-basierte Morphometrie	75
5.1.3.1	Die Methode und ihre Grenzen	75
5.1.3.2	Bisherige VBM-Studien	79
5.2	Ergebnisse der vorliegenden Arbeit	79
5.2.1	Gruppenvergleiche	79
5.2.1.1	Motorische Gebiete	79
5.2.1.2	Extra-motorische Gebiete	80
5.2.2	Korrelationsanalysen	81
5.2.2.1	ALS-Functional Rating Scale (ALSFRS-R)	81
5.2.2.2	EuroQoL-5D	83
5.2.2.3	Mini Mental Status Test (MMST)	85
5.2.2.4	Frontal Assessment Battery (FAB)	86
5.2.2.5	Körperfunktion (KöFu) des Short Form 36	87
5.2.2.6	Erkrankungsdauer	88
5.2.2.7	Zusammenfassung der eigenen Ergebnisse	89
5.2.3	Kleinhirn	93
5.3	Ausblick in die Zukunft	93
5.3.1	Voxel-basierte Morphometrie und Diffusion Tensor Imaging	93
5.3.2	Datenpooling in Multicenter-Studien	95
6	Literaturverzeichnis	97
7	Anhang	116
7.1	El Escorial Kriterien in revidierter Form	116
7.2	Fragebogen und Aufklärungsmaterial zur MRT-Untersuchung	118
7.2.1	Anschreiben an die Patienten und Pobanden	118
7.2.2	Informationsblatt	120
7.2.3	Fragebogen MRT	122
7.2.4	Einwilligungserklärung	123
7.2.5	Ergänzung zur MRT-Aufklärung	124
7.3	ALS-Functional Rating Scale in revidierter Form (ALSFRS-R)	125
7.4	Mini Mental Status Test (MMST)	128
7.5	Frontal Assessment Battery (FAB)	130
7.6	Short Form 36 (SF-36)	132
7.6	EuroQoL-5D	136
7.7	Ergebnistabellen der VBM-Analysen nach small volume correction	137
7.7.1	Graue Substanz	137
7.7.2	Weißer Substanz	141
	Danksagung	148
	Ehrenwörtliche Erklärung	149

1. Zusammenfassung

Bei der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) handelt es sich um eine neurodegenerative Erkrankung mit bislang nicht vollständig geklärter Ätiologie. Ihre Zugehörigkeit zu den Motoneuronerkrankungen zeugt von der Degeneration der oberen (ersten) und unteren (zweiten) Motoneurone, die zu Läsionen des Corticospinalen Trakts, der motorischen Hirnnervenkerne im Hirnstamm und der spinalen Vorderhörner führt. Zu den typischen Symptomen zählen schlaffe und spastische Lähmungen der Extremitäten mit progredienten Muskelatrophien und Faszikulationen sowie bulbäre Symptome, wie Dysarthrie und Dysphagie. Das Finalstadium ist von respiratorischer Insuffizienz und Aspirationspneumonien aufgrund der schweren Muskellähmungen geprägt, die letztlich zum Tod des Patienten führen.

Dennoch ist das Krankheitsbild der ALS sehr heterogen und kann im Einzelfall stark variieren, was zu einer erschwerten Diagnosestellung führt. Diese beruht aktuell auf der Interpretation der klinischen Symptome, der Erhebung der El Escorial Kriterien sowie elektrophysiologischer und neurophysiologischer Tests. Die Bildgebung spielt dabei nur eine untergeordnete Rolle und dient in erster Linie zum Ausschluss anderer Erkrankungen, die Symptome der ALS imitieren können.

Das Problem der aktuellen Diagnostikmaßnahmen ist aber, dass vor allem Affektionen des zweiten Motoneurons zur Darstellung kommen. Radiologische und nuklearmedizinische Untersuchungen sind dagegen gut geeignet, um zerebrale Veränderungen der ALS aufzudecken. Jedoch zeigten sich in der Vergangenheit sehr unterschiedliche Ergebnisse in bildgebenden Studien – sowohl bei herkömmlichen cMRT- und cCT-Untersuchungen, als auch bei funktionellen Methoden, wie PET oder fMRT. Neuere computerbasierte Analysen, zu denen die Voxel-basierte Morphometrie (VBM) und das Diffusion Tensor Imaging (DTI) gehören und die auf statistischen Analyseverfahren beruhen, zeigen ein großes Potenzial, um mikrostrukturelle zerebrale Veränderungen darzustellen, die der makroskopischen Beurteilung entgehen können. So konnten bereits motorische, wie auch extra-motorische Substanzveränderungen bei ALS identifiziert werden.

In der vorliegenden Arbeit wurden 30 ALS-Patienten in unterschiedlichen Erkrankungsstadien im Vergleich zu 28 gesunden Kontrollen mittels Voxel-basierter Morphometrie untersucht. Die VBM ist eine auf einem hochauflösenden T1-3D-Bilddatensatz basierende statistische Gruppenanalyse auf Voxel Ebene, die eine in vivo-Darstellung und –Identifikation krankheitsassoziierter pathologischer Veränderungen von Hirngewebe ermöglicht. Dabei zeigten sich bei ALS-Patienten im Vergleich zu

gesunden Kontrollen ausgedehnte Volumenänderungen (Zu- und Abnahme) der grauen und weißen Substanz, vor allem in extra-motorischen Hirnarealen des Frontal-, Parietal, Occipital- und Temporallappens, die auch mit den Ergebnissen der erhobenen klinischen Fragebögen (ALSFRS-R, EuroQoL-5D, MMST, FAB, SF-36) und der Erkrankungsdauer korrelierten. Diese Ergebnisse decken sich zum größten Teil auch mit Ergebnissen anderer VBM- und DTI-Studien. Außerdem ergaben sich Substanzveränderungen in Hirnbereichen, die (noch) nicht mit den klinischen Symptomen des Patientenkollektivs vereinbar waren, was eine Möglichkeit der VBM bedeuten würde, mikrostrukturelle Schäden aufzudecken, bevor sie sich klinisch manifestieren.

Zuletzt erbrachte eine Erweiterung beider Probandengruppen (ALS-Patienten und gesunde Kontrollen) mit VBM-Daten aus Hannover größtenteils eine Bestätigung der detektierten Ergebnisse sowie eine Spezifizierung hin zu motorischen Arealen. Diese Form des Datenpooling stellt in Zukunft eine neue Möglichkeit und eine Grundlage für Multicenter-Studien dar, um größere Patientenkollektive untersuchen zu können. Trotzdem ist die Methode der VBM aktuell noch fehler- und artefaktbehaftet, was die unterschiedlichen Ergebnisse einzelner VBM-Studien zeigen. Eine Verfeinerung und Standardisierung der Analyse sowie die Kombination mit anderen Verfahren, wie dem Diffusion Tensor Imaging, dem Magnetization Transfer Imaging (MTI) oder funktioneller MRT-Bildgebung, ist in Zukunft unerlässlich, um computerbasierte Analysen zu aussagekräftigen Verfahren zu etablieren und ihren Einzug in die klinische Diagnostik und Verlaufskontrolle bei neurodegenerativen Erkrankungen, wie ALS, zu ebnen.

2. Einleitung und Grundlagen der Amyotrophen Lateralsklerose

Als neurodegenerative Erkrankungen bezeichnet man eine Gruppe von meist langsam progredienten Krankheiten des Nervensystems, die erblich oder sporadisch auftreten können. Charakteristisch ist der Verlust von Nervenzellen, der zu Leitsymptomen wie Demenz, Epilepsie oder Ataxie führt.

Eine spezielle Form der neurodegenerativen Erkrankungen sind die Motoneurerkrankungen, bei denen es zur Degeneration des 1. (oberen) oder 2. (unteren) motorischen Neurons oder beider Motoneurone kommt. Dazu zählt unter anderem die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS), mit der sich diese Arbeit befasst.

2.1 Definition

Die Amyotrophe Lateralsklerose ist eine progressive Erkrankung, die durch kombinierte Degeneration der 1. und 2. motorischen Neurone zu Läsionen im Corticospinalen Trakt sowie den bulbären motorischen Hirnnervenkernen und den Vorderhornzellen im Rückenmark führt. Die sich daraus ergebende klinische Symptomatik äußert sich vor allem durch fokal beginnende amyotrophe Paresen und häufig auch Zeichen einer Pyramidenbahnläsion, die im Verlauf generalisieren und nach 3-5 Jahren zur respiratorischen Insuffizienz und damit zum Tod führen.

Da sich Schädigungen des oberen und unteren Motoneurons klinisch grundlegend unterscheiden, muss die Amyotrophe Lateralsklerose gegen folgende Erkrankungen abgegrenzt werden:

- primäre Lateralsklerose (PLS), die mit einer isolierten Degeneration von großen Pyramidenzellen des Motokortex und der Pyramidenbahn einhergeht
- hereditäre spastische Spinalparalyse (HSP), bei der es zu erblich bedingten spastischen Paraparesen kommt, die durch eine Degeneration der gekreuzten Pyramidenbahnen und oft auch des Tractus gracilis verursacht werden
- spinale Muskelatrophie, bei der das 2. Motoneuron auf bulbärer und spinaler Ebene aufgrund eines Erbleidens degeneriert
- hereditäre Bulbärparalyse mit einer langsam progredienten Degeneration der vorrangig bulbären Motoneurone

2.2 Epidemiologie

Bei der ALS handelt es sich um eine weltweit auftretende und insgesamt seltene Erkrankung mit einer Inzidenz von 1,5 – 2,6/100.000/Jahr und einer Prävalenz von 1,5 – 8,5/100.000 [Roman 1996]. Die Patienten erkranken meist in einem Alter zwischen 50 und 70 Jahren mit einem mittleren Erkrankungsalter von 58 Jahren [Gubbay et al. 1985]. Fälle vor dem 50. Lebensjahr sind selten. Das Erkrankungsverhältnis von Männern zu Frauen beträgt 3:1. Da die Ätiologie der Krankheit bis heute kaum geklärt ist, treten die meisten Fälle sporadisch auf. Lediglich 5-10% sind vornehmlich autosomal-dominanten Erbleiden zuzuordnen.

2.3 Ätiologie und Pathogenese

Die Ursachen der Erkrankung sind noch weitgehend unklar, und so treten ca. 90% aller Krankheitsfälle sporadisch auf (sporadische oder sALS). Den restlichen 10% liegen vorwiegend autosomal-dominante, seltener auch autosomal-rezessive oder X-chromosomal-dominante Erbleiden mit diversen Gen-Mutationen zugrunde (familiäre oder fALS), die besonders ab dem 60. Lebensjahr eine hohe Penetranz aufweisen. In diesem Zusammenhang wurden unter anderem Mutationen im Gen der zytosolischen Cu/Zn-Superoxiddismutase gefunden, die für ca. 20% der erblich bedingten ALS-Fälle verantwortlich gemacht werden [Rosen et al. 1993]. Weiterhin wurden auch Mutationen im Alsin-Gen bei juveniler Form der ALS [Hadano et al. 2001, Yang et al. 2001] oder an anderen Genloki beschrieben, die Begleiterkrankungen wie frontotemporale Demenz verursachen [Hosler et al. 2000]. Eine ausführliche Übersicht über alle momentan bekannten Mutationen bei ALS wurde von Schymick et al. 2007 veröffentlicht.

Obwohl die Ätiologie der Amyotrophen Lateralsklerose noch weitgehend unklar ist, existieren einige wichtige Hypothesen zum selektiven Motoneuronentod, die sich stetig weiterentwickeln und die Wissenschaft in Zukunft auf klarere Antworten und neue Therapiestrategien hoffen lassen. Diese Theorien werden im Folgenden kurz vorgestellt. Sie sind in den Veröffentlichungen von Rothstein et al. 2009 und Bento-Abreu et al. 2010 ausführlicher dargestellt.

Der früher erwogene Zusammenhang zwischen ALS und einer Virusinfektion mit Polioviren oder anderen Enteroviren konnte bisher nicht bestätigt werden [Swanson et al. 1995, Jubelt und Lipton 2004].

2.4 Hypothesen zum Motoneuronenuntergang

2.4.1 Superoxiddismutase-1 abhängige Toxizität

Als eine der wesentlichsten Entdeckungen im Zusammenhang mit erblich bedingten Formen der ALS gelten die Mutationen im Gen der Superoxiddismutase-1 (SOD1), die auf einen genetischen Defekt des Chromosoms 21q22 zurückzuführen sind [Rosen et al. 1993]. Bei der SOD handelt es sich um ein homodimeres Metalloenzym, das die Reaktion des toxischen Superoxid-Anions zu H_2O_2 katalysiert und letztlich dessen Eliminierung als H_2O und O_2 bewirkt. Gleichzeitig verhindert es damit die Reaktion des Superoxid-Anions (O_2^-) mit Stickstoff zum ebenfalls toxischen Peroxynitrat-Anion (ONOO^-) sowie die Umsetzung des H_2O_2 mit Eisen zum extrem aggressiven Hydroxyl-Radikal ($\text{HO}\cdot$). Ist die SOD1-Aktivität gemindert, wie es bei 20% aller fALS-Fälle vermutet wird, werden die neurotoxischen Reaktionsprodukte Superoxid- und Peroxynitrat-Anion sowie Hydroxyl-Radikal wirksam und schädigen Biomembranen von Hirnstrukturen durch oxidative Reaktionen, was man auch als „Oxidativen Stress“ bezeichnet. Infolge dessen kommt es zu einer Motoneuron-spezifischen Akkumulation und Aggregation oxidierte Proteinbruchstücke, die auch toxisch wirken und somit sekundär zur Motoneurondegeneration beitragen. Dies konnte durch die Arbeit von Durham et al. 1997 nachgewiesen werden, wo in 50% der spinalen Motoneuronen mit implantierter mutierter SOD1-cDNA lokal oder global Protein-Aggregate auftraten.

Bereits 1993 - im Jahr der Entdeckung der SOD1-Mutationen – wurde eine Patienten-Studie veröffentlicht, in der gezeigt wurde, dass die SOD1-Aktivität bei Patienten mit bekannter SOD1-Mutation nur noch 38,8% der Grundaktivität betrug [Bowling et al. 1993]. Dabei führen Mutationen an verschiedenen Genloci zu einer unterschiedlich starken Ausprägung der Folgeschäden [Gurney et al. 1994].

Eine weitere Hypothese im Zusammenhang mit mutierter Superoxiddismutase-1 ist, dass oxidative Schäden und die Akkumulation intrazellulärer Protein-Aggregate eine Hemmung des Ubiquitin-Proteasom-Kreislaufs sowie der Chaperon-Aktivität im ZNS bedingen [Bruening et al. 1999, Niwa et al. 2002] und auf diese Weise zu selektivem Motoneuronenuntergang führen.

Diese und weitere Untersuchungen zeigten, dass die irreversiblen Auswirkungen der oxidativen Schädigung bei ALS zahlreiche biologische Strukturen wie Proteine, Lipide und DNA betreffen [Barber und Shaw 2010].

2.4.2 Glutamat-vermittelte Exzitotoxizität

Zu den am längsten bekannten und am besten belegten Hypothesen des selektiven Motoneuronentodes zählt die Glutamat-vermittelte chronische Exzitotoxizität. Ausgegangen wird zunächst von einer Funktionsstörung der Mitochondrien in neuronalen Zellen, die durch eine intrazelluläre Calcium-Dysregulation [siehe Grosskreutz et al. 2010] zur Veränderung des Membranpotentials der Zellen führt und über nachgeschaltete Kaskaden eine verstärkte Freisetzung des Neurotransmitters Glutamat erwirkt. Gleichzeitig erfolgt eine Hemmung der Wiederaufnahme von Glutamat aus dem synaptischen Spalt über Calcium-permeable AMPA-Glutamat-Rezeptoren. Die dadurch entstandene erhöhte Konzentration an Glutamat im synaptischen Spalt wirkt zytotoxisch – es entwickelt sich eine chronische Exzitotoxizität, der man mit der Gabe von Glutamat-Antagonisten, wie Riluzol, begegnen kann [Block und Kosinski 2001]. Bereits 1990 konnten Rothstein et al. eine Motoneurondegeneration bei erhöhter (Liquor-) Konzentration an Glutamat am Modell transgener Mäuse nachweisen, wobei später auch eine Korrelation zwischen Glutamat-Level und Schwere der ALS-Erkrankung gezeigt werden konnte [Spreux-Varoquaux et al. 2002].

Weiterhin ist bekannt, dass sich in Motoneuronen vor allem ein Astrozyten-spezifischer Glutamat-Rezeptor namens EAAT2 befindet. In betroffenen Hirnarealen sowie dem Rückenmark von ALS-Patienten konnte ein verminderter Glutamat-Transport durch geringere Expression dieses Transporters nachgewiesen werden [Rothstein et al. 1992, 1995]. Auch hier scheint die SOD1 eine Rolle zu spielen: Offenbar können Astrozyten im ventralen Rückenmark ihre benachbarten Motoneuronen durch Regulation der Calcium-Konzentration vor Exzitotoxizität schützen. Die Mutation astrozytärer SOD1 scheint diesen Effekt aufzuheben [Van Damme et al. 2007].

2.4.3 Veränderungen des Zytoskeletts

Vermutlich spielen auch Neurofilamente bei der Pathogenese der ALS eine Rolle. Intermediärfilamente finden sich in großer Zahl in Motoneuronen wieder, wo sie der mechanischen Stabilität der Zelle dienen und für den axonalen Stofftransport verantwortlich sind. Können diese Intermediärfilamente ihre Aufgaben aufgrund von mutationsbedingten Veränderungen nicht mehr erfüllen, wirkt sich das auch schädlich auf das jeweilige Motoneuron aus.

Studien mit transgenen SOD1-Mäusen, die eine Überexpression und Akkumulation von Neurofilamenten aufwiesen, zeigten auch selektive Motoneuron-Dysfunktionen [Xu et al

1993, Lee et al. 1994]. Bei ALS-Patienten fanden sich sowohl Mutationen im Gen der schweren Untereinheiten der Neurofilamente [Figlewicz et al. 1994], als auch Veränderungen der mRNA der leichten Untereinheiten der Neurofilamente in spinalen Motoneuronen [Wong et al. 2000]. Besonders die Mutationen im Gen der schweren Untereinheiten hatten im Tierversuch zu nachweislich reduziertem axonalen Transport von Neurofilament-Proteinen, Tubulin und Aktin geführt und dadurch selektiven Motoneuronentod bedingt [Collard et al. 1995]. In aktuellen Multicenter-Studien wurden weitere zahlreiche Veränderungen von Zytoskelettbestandteilen beschrieben, die der ALS zugrunde liegen könnten (siehe Bento-Abreu et al. 2010).

2.4.4 Mitochondriale Dysfunktion

Anstoß zu der Annahme, die Pathogenese der ALS könnte neben anderen Mechanismen auch durch eine Fehlfunktion von Mitochondrien in betroffenen Motoneuronen bedingt sein, gaben Collard et al. 1995. Sie untersuchten Motoneuronen transgener Mäuse mit humaner SOD1-Mutation und beschrieben einen verstärkten Abbau von Zellorganellen wie Mitochondrien oder endoplasmatischem Retikulum. In diesem Zusammenhang wurde vermutete, dass es innerhalb der Axone der Motoneuronen durch eine Schwellung der Neurofilament-Aggregate zu einem verminderten Transport der Mitochondrien kommt. Der resultierende Mitochondrienmangel führt zur Störung der Energiebereitstellung der Zelle und bedingt somit den Zelluntergang. Diese mitochondriale Dysfunktion ist bei ALS-Patienten sowohl in peripheren Geweben als auch in Biopsien von Skelettmuskulatur nachweisbar [Wiedemann et al. 1998, Vielhaber et al. 2000]. Eine weitere mögliche Ursache für mitochondriale Fehlfunktionen wurde 2000 von Vielhaber et al. beschrieben: eine Deletion der mitochondrialen DNA (mtDNA). Sie wurde bei sALS-Patienten in frühen Krankheitsstadien in Skelettmuskelbiopsien nachgewiesen.

2.4.5 Apoptose

Eine weitere, umstrittene Hypothese ist die der Apoptose. Durham et al. beschrieben 1997 Degenerationszeichen wie Vakuolisierung oder Chromatin-Kondensation bei Zellen mit mutierter SOD1 und deuteten dies als Zeichen der Apoptoseeinleitung. Mittlerweile geht man davon aus, dass die SOD1-induzierte Apoptose durch so genannte Caspasen (Cystein-Aspartat-spezifische Proteasen) und apoptotische Faktoren moduliert wird [Kostic et al. 1997, Pasinelli et al. 2000, Gould et al. 2006].

2.4.6 Mangel an Wachstumsfaktoren

Die Theorie zum Mangel an Wachstumsfaktoren ist eine der neueren Thesen zum Motoneuronentod. Dabei entdeckten Oosthuysen et al. 2001 eine Mutation im Gen des VEGF (engl. „vascular endothelial growth factor“) – einem Wachstumsfaktor mit direkter neuroprotektiver Wirkung und der indirekten Fähigkeit, ischämische Schäden im zentralen Nervensystem zu verhindern, indem er die Gefäßperfusion reguliert. Diese neuroprotektive Wirkung konnte an Tiermodellen mit verzögerter Motoneurondegeneration und Progression der Krankheit nachgewiesen werden [Azzouzi et al. 2004, Storkebaum et al. 2005, Wang et al. 2007]. Niedrige Konzentrationen von VEGF wurden bei ALS-Patienten im Liquor und im Rückenmark gefunden [Devos et al. 2004, Brockington et al. 2006]. Einige Patienten zeigten auch eine Überexpression von Varianten des VEGF-Gens, die zu einer geringeren Ausprägung des Wachstumsfaktors führten [Lambrechts et al. 2009].

Seit vielen Jahren werden auch andere Wachstumsfaktoren auf ihren möglichen Einfluss auf die ALS-Pathologie untersucht. Dazu gehören unter anderem der Insulin-like-growth-factor-1, der brain-derived neurotrophic factor (BDNF) oder der ciliary neurotrophic factor (CNTF). Bisher konnte jedoch kein klinischer Benefit dieser Faktoren nachgewiesen werden.

2.4.7 Glia-Zell-Pathologie

Die Annahme von pathologischen Vorgängen, die durch Beteiligung von Glia-Zellen in der Umgebung der Motoneuronen stattfinden und zu deren Untergang führen, gehört zu den jüngsten Hypothesen. Vermutet wird dabei, dass die Nervenzelldegeneration bei ALS kein autonomer Vorgang der Motoneuronen ist, sondern durch ein Zusammenspiel multipler, auch nicht-neuronaler Zellen zustande kommt. Diese Vermutung konnten Studien bereits untermauern: Die beschränkte Expression mutierter SOD1 in Astrozyten oder Motoneuronen erbrachte keinerlei Anzeichen von sich entwickelnden Motoneuron-Defiziten [Gong et al. 2000, Pramatarova et al. 2001].

Dagegen zeigten sich in einer Studie, die eine Kombination aus wtSOD1- und mSOD1-Zellen miteinander verglich, pathologische Veränderungen und Zelltod bei den wtSOD1-Motoneuronen, die an mSOD1-exprimierende, nicht-neuronale Zellen angrenzten [Julien 2007]. Der Mechanismus für diese Vorgänge ist noch weitgehend unklar. Vermutet wird, dass mSOD1-exprimierende Astrozyten zelltoxische Stoffe freisetzen, die dann die Motoneuronen angreifen [Zhao et al. 2010].

2.4.8 TDP-43

Zu den neusten Entdeckungen gehört das Protein TDP-43. Seine genaue Bedeutung ist noch nicht vollständig verstanden, aber es scheint eine Rolle in zahlreichen intrazellulären Abläufen, wie RNA-Synthese, -Stabilisierung und -Transport, zu spielen [Buratti und Baralle 2009, Geser et al. 2010]. Es befindet sich in nicht amyloiden, Ubiquitin-markierten, zytoplasmatischen Einschlüssen neuronaler Zellen und tritt typischerweise neben der ALS auch bei Frontotemporaler Lobärdegeneration mit Ubiquitin-positiven Einschlüssen (FTLD-U) sowie Formen von Alzheimer und Parkinson auf. Diese Krankheitsbilder werden deshalb zu den TDP-43-Proteinopathien zusammengefasst [Forman et al. 2007].

Bisher sind über 25 Mutationen im Gen des TDP-43-Proteins bekannt, bei denen es sich vor allem um Missense-Mutationen handelt [Lagier-Tourenne und Cleveland 2009].

Sie wurden sowohl bei sALS- als auch bei nicht SOD1-fALS-Fällen entdeckt [Mackenzie et al. 2007] und führen zu Veränderungen im C-terminalen Ende des Proteins [Buratti et al. 2005, Mercado et al. 2005, Buratti et al. 2008, Winton et al. 2008]. Dies hat unter anderem negative Auswirkungen auf die komplette Synthese und Funktion der zellulären RNA, wodurch die betroffenen Zellen wiederum untergehen. Eine vollständige Zusammenfassung über die Erkenntnis bezüglich TDP-43 liefert der Übersichtsartikel von Bento-Abreu et al. 2010.

2.5 Neuropathologie

2.5.1 Makroskopie

Erstmals wurde die ALS 1874 von Jean-Martin Charcot als „la sclérose latérale amyotrophique“ beschrieben. Grundlage war unter anderem die Autopsie einer jungen Frau mit progredienter Muskelschwäche und gesenktem Muskeltonus ihrer Extremitäten [Charcot 1865]. Der später beschriebene Begriff „Amyotrophe Lateralsklerose“ stützte sich auf Charcots Beobachtungen, wie amyotrophe spinale Neuroglia und Vorderhornzellen der grauen Substanz, die diffus degenerierten, atrophierten oder sich bereits komplett zerstört zeigten. Eine Ausdünnung und Sklerose der lateralen Schenkel des Rückenmarks führte ihn letztlich zur Nomenklatur der Lateralsklerose [Charcot 1874]. Auch die betroffene Muskulatur wurde von ihm als

fortschreitend atrophisch beschrieben. Dadurch gelang es Charcot erstmalig einen Zusammenhang zwischen patho-anatomischen Veränderungen und klinisch neurologischen Symptomen der Patienten zu beschreiben. So wie Charcot, gingen auch viele andere lange davon aus, dass sich die ALS von der Pyramidenbahn auf die Vorderhornzellen überträgt und somit auf das Rückenmark begrenzt ist. Der Wiener Arzt M. Probst plädierte auf Grundlage eigener Studien im Jahr 1897 erstmals dafür, davon auszugehen, dass es sich bei ALS um eine Gehirn- und Rückenmarkserkrankung handelt [Probst 1897]. Erst spätere Autopsie-Studien und klinische Untersuchungen konnten beweisen, dass es sich tatsächlich um eine kombinierte Erkrankung des 1. und 2. Motoneurons handelt und sich auch makroskopisch sichtbare Veränderungen, wie Atrophien des motorischen Kortex, im Gehirn zeigen (**Abbildung 1**).



Abbildung 1: Atrophie des Gyrus praecentralis (Pfeile)

Aus: „The molecular Pathology of Dementia and Movement Disorders“ nach [Dickson 2003]

2.5.2 Histologie

Histologisch ist die ALS durch einen Verlust von Betz'schen Riesenzellen und eine reaktive Gliose in deren Umgebung sowie durch intrazelluläre Einschlüsse in

betroffenen degenerierenden zerebralen und spinalen Neuronen und Glia-Zellen gekennzeichnet. Zusätzlich wurde erstmalig 1960 bei post-mortalen histologischen Aufarbeitungen eine korrespondierende Faserdegeneration und Demyelinisierung der weißen Substanz im gesamten corticospinalen Trakt (CST), ausgehend von Gyrus praecentralis, Gyrus postcentralis, aber auch von angrenzenden frontalen und parietalen Gyri, beschrieben, die sich nach kaudal ins Rückenmark fortsetzen [Smith 1960]. Seit der Entdeckung, dass die ALS eine Erkrankung sowohl des oberen als auch des unteren Motoneurons ist, rätselt man über die primäre Lokalisation der Neuronenschädigung. Bei der „dying forward-Hypothese“ wird von einem Untergang spinaler Vorderhornzellen ausgegangen, der durch degenerierende obere Motoneurone und eine resultierende Verkümmernug des pyramidalen Trakts ausgelöst wird [Eisen und Weber 2001]. Bereits Jean-Martin Charcot postulierte diese Form der anterograden transneuronalen Degeneration. Eine mögliche Ursache könnte eine Übererregbarkeit der oberen Motoneurone sein, die im Falle ihres Untergangs zu metabolischen Defiziten bei den unteren Motoneuronen führen. Dies könnte unter anderem durch eine Glutamat-vermittelte Exzitotoxizität geschehen [Shaw und Ince 1997]. Auch die Beschreibung einer besonderen Art des Nervenfasernntergangs, der in ähnlicher Form auch bei ALS auftreten kann, untermauert die „dying forward-Hypothese“: die Waller'sche Degeneration. Dabei wurde eine Degeneration anterograder Axone nach einer proximalen Nervenzell- und Axonschädigung bei zerebralem Infarkt oder traumatischer Rückenmarksschädigung beschrieben, die mit Astrozytenreaktionen und –verlusten bis hin zur Vernarbung endete. [Buss et al. 2004].

Auf der anderen Seite steht die „dying back-Hypothese“ mit ALS als primärer Erkrankung des zweiten Motoneurons, die auf das erste Motoneuron überspringt. Der initiale Tod der unteren Motoneurone wäre möglicherweise bedingt durch einen retrograden Transport von Pathogenen aus neuromuskulären Verbindungen [Chou und Norris 1993]. Die Degeneration würde in diesem Fall primär das periphere Axon betreffen und sich im weiteren Verlauf über die Motoneurone nach kranial zum motorischen Kortex fortsetzen. Eine Tatsache, die sich jedoch nur schwer mit dieser Hypothese vereinbaren lässt, ist die, dass bereits in sehr frühen Erkrankungsstadien Veränderungen und Verluste von Betz'schen Riesenzellen im Motokortex beobachtet wurden [Sasaki und Iwata 1999]. Weitere Studien geben auch die neutralere Ansicht zu bedenken, dass der Neuronentod auf oberer und unterer Stufe unabhängig voneinander abläuft, indem die Motoneurone zwar funktionell miteinander verbunden sind, jedoch unabhängig voneinander und nicht als reihengeschalteter Prozess degenerieren [Hudson und Kiernan 1988, Pamphlett et al. 1995].

2.5.2.1 Histopathologische Veränderungen des ersten Motoneurons

Zu den primären Veränderungen im motorischen Kortex gehören die Degeneration des neuronalen Dendritenbaums der Betz-Zellen sowie eine reaktive Gliose in deren Umgebung [Hammer et al. 1979, Udaoka et al. 1986]. Außerdem kommt es zum Verlust von Betz-Zellen aus der Schicht V im Motokortex [Hughes 1982, Brion und Plas 1986, Pamphlett et al. 1995], assoziiert mit einer astrozytären Gliose – sowohl der grauen Substanz als auch der darunter verlaufenden Fasertrakte der weißen Substanz, die sich über die Pyramidenbahn und den CST nach kaudal ins Rückenmark fortsetzt [Wharton und Ince 2003]. Für einige Autoren ist der Verlust von Betz'schen Riesenzellen jedoch nicht zwingend typisch für die ALS [Brownell et al. 1970, Troost et al. 1992, Ince et al. 1998]. In erkrankten Betz-Zellen wurden neurofibrilläre Strukturen nachgewiesen [Meyers et al. 1974], ihre Neurone imponieren aufgetrieben und enthalten unter anderem phosphorylierte Neurofilamente [Takahashi et al. 1997]. Auch die Somata der betroffenen Betz-Zellen erscheinen geschwollen. Von ihnen gehen zum Teil kurze, blind endende Dendritenreste ab [Hammer et al. 1979]. Die häufig beschriebene reaktive Astrozytose erstreckt sich weit über motorische Hirnareale hinaus auch in extramotorische Bereiche nach frontal, temporal, in den Lobus parietalis inferior, das Cingulum oder den Occipitallappen. Zum Teil wird sie auch von amyloiden Plaques begleitet [Nagy et al. 1994]. Dies zeigt abermals die weitgreifende zerebrale Pathologie der ALS als eine Multisystemerkrankung.

2.5.2.2 Histopathologische Veränderungen des zweiten Motoneurons

Betroffen sind hier vor allem die Motoneurone in den spinalen Vorderhörnern sowohl auf Rückenmarks- als auch auf Hirnstammebene mit Aussparung der Augenmuskelkerne für den Nervus oculomotorius und dem sakralen Segment S2 für die Innervation der Harnröhren- und Analsphinkteren [Iwata und Hirano 1978] [Kato et al. 2003b]. Die betroffenen Neurone sind atrophisch und enthalten intraneuronale Einschlüsse, die sich sowohl in den Perikarya der Neurone als auch in deren Axonen und Dendriten finden. Dazu gehören die Bunina bodies, die ubiquitinierten Einschlüsse und die Neurofilament-Einschlüsse. Bunina bodies (**Abbildung 2**) sind kleine eosinophile, intrazytoplasmatische Einschlüsse in Vorderhornzellen und ihren Dendriten, die sowohl einzeln als auch gruppiert vorliegen können [Okamoto et al. 2008]. Sie treten bei sporadischer ALS und nicht SOD1-assoziiierter familiärer ALS auf [Shibata et al. 1996, Cudkowicz et al. 1998], wurden aber auch schon bei überlebenden

Motoneuronen, die von degenerativen Prozessen verschont blieben, beschrieben [Takahashi et al. 1997] oder in Betz'schen Riesenzellen des Motokortex und im Nucleus subthalamicus beobachtet. Die ubiquitinierten Einschlüsse werden in die Skein-artigen Einschlüsse mit filamentöser Matrix und die kompakteren sphärischen Einschlüsse, auch „Lewy-body-artige Einschlüsse“, unterteilt. Ihr Auftreten bei der ALS ist sehr vielseitig. Auch sie finden sich hauptsächlich in den Vorderhornzellen des Rückenmarks [Kato et al. 2003a], treten aber vor allem bei SOD1-assoziierten familiären ALS-Fällen auf [Hirano et al. 1967]. Besonders die Lewy-body-artigen Einschlüsse sind pathognomisch für SOD1-Mutationen [Kato et al. 2003a]. Hauptprotein der Ubiquitin positiven Einschlüsse ist das TDP-34 [Neumann et al. 2006, Tan et al. 2007, Liscic et al. 2008], welches nach neueren Erkenntnissen im dringenden Verdacht steht, selektiven Motoneuronentod zu verursachen. Ähnlich den Bunina bodies wurden auch Ubiquitin-Depots in überlebenden spinalen Motoneuronen beobachtet [Leigh et al. 1988]. Die letzte Gruppe der intraneuronalen Einschlüsse bilden die Neurofilamente. Auch sie sind vornehmlich mit familiärer ALS assoziiert, jedoch sehr unspezifisch, da sie auch bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen oder sogar gesunden Probanden beschrieben wurden. Sie scheinen lediglich auf eine Dysfunktion der zytoskelettalen Organisation hinzudeuten [Leigh et al. 1989]. Obwohl auch im Finalstadium der ALS-Erkrankung überlebende Motoneurone gefunden wurden, waren diese dennoch nicht unversehrt, sondern häufig gekennzeichnet durch starken Zytoplasmaschwund und die Einlagerung von Lipofuscin-Granula [Kato 2008].

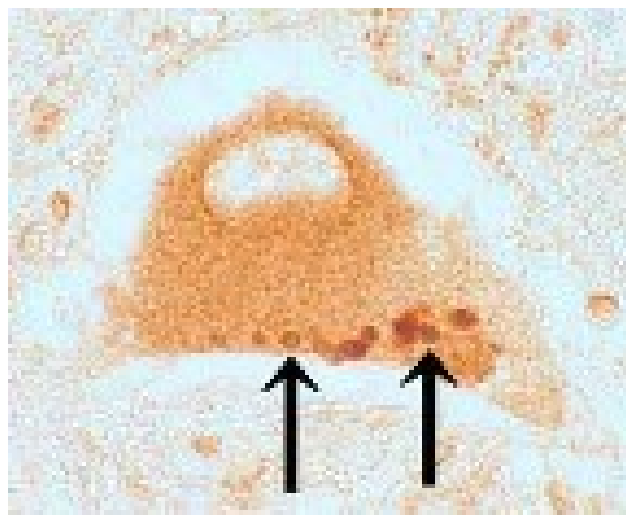


Abbildung 2: Bunina bodies (Pfeile) in einer spinalen Vorderhornzelle eines sALS-Patienten in immun-histochemischer Färbung mit Cystatin C. Aus: ALS models and human neuropathology: similarities and differences [Kato 2008]

2.6 Klinische Symptomatik und Verlauf

Der Begriff „Amyotrophe Lateralsklerose“ bezeichnet die charakteristische Kombination von Muskelatrophie durch Vorderhornzelluntergang mit einer histologisch nachweisbaren Gliose des Tractus kortikospinalis im Rückenmarksseiten- und vorderstrang. In den meisten Fällen verlaufen die sporadische und die familiäre ALS gleich.

Das klinische Bild ist durch Schädigungszeichen der 1. und 2. motorischen Neurone gekennzeichnet. Dabei treten gesteigerte Muskeleigenreflexe und meist einseitige Paresen mit Spastik infolge des Untergangs der ersten, oberen Motoneurone im Motokortex auf, während Symptome wie Atrophien, Muskelschwäche und Faszikulationen typisch für Schädigungen der zweiten, unteren Motoneurone sind.

Die Sensibilität, die Funktion der Augenmuskulatur sowie die der Harnblasen- und Analsphinkteren sind meist nicht betroffen.

Eine asymmetrische Schwäche der distalen Extremitäten, Muskelschwund an den Händen, Faszikulationen – besonders der Zunge – und schmerzhafte Muskelkrämpfe, meist nachts, sind häufige erste Symptome, die von Patienten beschrieben werden. Sie werden meist als „Ungeschicklichkeit der Hände“ beim Schreiben und Halten von Gegenständen oder das „plötzliche Stolpern durch Hängenbleiben mit dem betroffenen Fuß“ beschrieben.

Dennoch ist die Primärmanifestation von ALS individuell sehr unterschiedlich. Am häufigsten treten erste Symptome an den oberen und unteren Extremitäten, vor allem distal, auf und greifen im weiteren Verlauf auf angrenzende Muskelgruppen, auch der Gegenseite, über. Dabei wandelt sich die zunächst unifokal beginnende Symptomatik progredient in ein multifokales Geschehen um. In 20-30% der Fälle beginnt die Erkrankung bulbär mit Dysarthrie, Dysphagie mit Hypersalivation, Zungenatrophie mit sichtbaren Faszikulationen und Gaumensegelparese [Li et al. 1990]. Betroffen sind hierbei die Hirnnervenkerne im Bereich der Medulla oblongata und der Brücke im Hirnstamm. Weitere, aber durchaus seltenere Manifestationspunkte sind Nackenbereich und Schultergürtel oder Thorax- und Abdomenbereich.

Bei den meisten Patienten schreitet die Krankheit rasch voran. So können sich durch die Degeneration intramuskulärer motorischer Axone aus den noch harmlosen Muskelfaszikulationen schnell schwere Krämpfe entwickeln. Auch die Spastik und die Hyperreflexie – durch den Untergang oberer Motoneurone – können sich in den betroffenen Regionen stark ausprägen. Die Pyramidenbahn kann in ihrem Verlauf nach distal dabei derart geschädigt werden, dass sich ein positives Babinski-Zeichen zeigt.

Ein weiteres typisches ALS-Symptom ist der so genannte „Pseudobulbäre Effekt“, der bei ca. 50% aller Patienten auftritt und zu pathologischem Lachen, Weinen oder Gähnen führt [Gallagher 1989]. Diese Anfälle sind unprovziert und unkontrollierbar und deshalb für die Patienten meist sehr unangenehm.

Im Finalstadium der ALS ist es den Erkrankten meist nicht mehr möglich zu gehen, zu sprechen oder zu schlucken. Besonders die Dysarthrie und Dyspnoe gehören zu den gefürchtetsten Einschränkungen, die oft Angstzustände und Panikattacken auslösen.

Die Krankheit endet in einer respiratorischen Insuffizienz durch zervikale und thorakale Rückenmarkbeteiligung und der daraus resultierenden Schwäche der Atemmuskulatur und des Zwerchfells. Sie ist häufig mit einer zusätzlichen Aspirationspneumonie infolge von Schluckunfähigkeit assoziiert und führt im Finalstadium zum Tod.

2.7 Sekundäre und Extra-motorische Symptome

Die Lebensqualität eines ALS-Patienten wird jedoch maßgeblich auch durch indirekte Symptome bestimmt und gemindert. Dazu gehören verdickte, muköse Sekrete, die durch eine zu geringe Flüssigkeitsaufnahme entstehen, zur Verlegung der oberen Atemwege führen und somit die bereits bestehende Atemnot und die chronische Hypoventilation verstärken. Sekundäre muskuloskelettale Schmerzen infolge von unphysiologischem Stress auf Knochen und Gelenke durch Muskelatrophie können im späten Verlauf Krämpfe und Steifigkeit intensivieren. Auch psychische Probleme wie Depressionen und daraus resultierende Schlafstörungen, Obstipation durch Bettlägerigkeit und falsche Ernährung oder Ödembildung an Händen und Füßen aufgrund verminderter Funktion der Muskelpumpe, gehören zu den sekundären Erkrankungsmerkmalen der ALS, die bei der Betreuung und Therapie ebenfalls besonders berücksichtigt werden müssen [Borasio und Miller 2001].

Sehr kontroverse Ansichten gab es bezüglich der Komorbidität von ALS und frontotemporaler Demenz (FTD). Die größte Studie auf diesem Gebiet wurde 2005 von Ringholz et al. veröffentlicht und zeigte, dass 51% der 279 untersuchten ALS-Patienten Zeichen kognitiver Beeinträchtigung aufwiesen. Dabei entwickelt sich in 3-5% der Fälle eine FTD [Abrahams et al. 1996]. Auch das gleichzeitige Auftreten von ALS und einer frontotemporalen Lobärdegeneration (FTLD) [Brun et al 1994] oder mit etlichen weiteren Demenzformen wurde bereits beschrieben. Fälle eines ALS-Parkinson-Demenz-Komplexes häufen sich aus noch ungeklärten Ursachen auf der Insel Guam [Hirano et al. 1961].

2.8 Diagnosestellung

Die Diagnosestellung der ALS basiert anfangs auf der Interpretation von klinischen Symptomen und der Erhebung der El Escorial Kriterien und erfolgt dann mittels weiterer klinischer und paraklinischer Diagnostik, da besonders im frühen Stadium der Krankheit sehr unspezifische Symptome auftreten und eine Vielzahl anderer möglicher Erkrankungen berücksichtigt und ausgeschlossen werden müssen [Leigh et al. 2003, Andersen et al. 2005].

Hinweise auf eine Motoneuronerkrankung liefert häufig schon eine ausführliche Anamnese und klinische Untersuchung. Als Richtlinien für die Wahrscheinlichkeit einer ALS-Erkrankung wurden die international standardisierten El Escorial Kriterien von der World Federation of Neurology entwickelt, die seit 1998 in überarbeiteter Form vorliegen [Brooks et al. 1998] (siehe Anhang 7.1).

Die Schwerpunkte der Diagnosestellung liegen dabei zum einen in der Beteiligung der oberen und unteren Motoneurone inklusive EMG-Veränderungen in klinisch nicht betroffenen Muskeln, zum anderen in der Progressivität der Krankheit. Die Elektromyographie (EMG) spielt dabei eine wichtige Rolle. Sie ist eine elektrophysiologische Methode zur Aktivitätsmessung von Muskeln durch die Ableitung von Summen-Aktionspotentialen einer motorischen Einheit mit Hilfe entsprechender Nadelelektroden. Auf diese Weise kann eine erhöhte oder erniedrigte Erregungsschwelle an einzelnen Muskeln nachgewiesen werden, wie sie zum Beispiel bei schlaffen oder spastischen Paresen auftreten. Daneben wird auch eine Elektroneurographie zur Messung der Nervenleitgeschwindigkeit durchgeführt.

Weiterhin erfordert die Diagnose der ALS das Fehlen von Sensibilitätsstörungen, Sphinkterstörungen, Sehstörungen, autonomer Dysfunktion, Parkinson-Syndrom, Alzheimer-Demenz oder Syndromen, die der ALS ähnlich sind.

Die endgültige Diagnose kann durch die Anwesenheit von Faszikulationen in einer oder mehrerer Regionen, neurogene Veränderungen im EMG, normale sensible und motorische Nervenleitgeschwindigkeiten und das Fehlen von Leitungsblöcken gestützt werden.

Schädigungszeichen des 1. Motoneurons, wie Hyperreflexie, pathologische Reflexe (z.B. Babinski-Zeichen), Kloni und spastische Tonuserhöhung der Muskulatur sind ebenso wie Schädigungszeichen des 2. Motoneurons nach den El Escorial-Kriterien typisch für die ALS. Hinweise auf eine Beteiligung des unteren Motoneurons sind vor allem eine fortschreitende Muskelschwäche, Muskelatrophien – meist im Hand- und Fußbereich beginnend – sowie Faszikulationen.

Die El Escorial-Kriterien wurden jedoch in erster Linie entwickelt, um in internationalen Studien die Patienten einheitlich einordnen zu können. Da die Amyotrophe Lateralsklerose jedoch im klinischen Alltag häufig wesentlich heterogener auftritt und besonders die frühen Erkrankungsstadien zu ungenügend berücksichtigt werden, scheinen die Kriterien für die klinische Praxis doch zu streng angelegt zu sein. Die derzeit geläufige klinische Bewertungsskala zur Diagnosestellung ist die ALS-Functional Rating Scale (siehe Abschnitt 3.2.1).

Zur Bestätigung der Diagnose ALS können zusätzliche Diagnostikverfahren herangezogen werden. Dazu zählt neben der Muskelbiopsie auch – bei entsprechendem Verdacht – eine genetische Diagnostik.

2.9 Therapie

Die Therapie der Amyotrophen Lateralsklerose besteht aus zwei Säulen: der ALS spezifischen Pharmakotherapie und der Therapie der mit der Erkrankung einhergehenden Symptome und Beeinträchtigungen. Eine Heilung der ALS ist nach momentanem klinisch-wissenschaftlichen Stand nicht möglich. Aus diesem Grund steht die bestmögliche Versorgung der Patienten, besonders durch die symptomorientierte Therapie, im Vordergrund.

2.9.1 ALS spezifische Pharmakotherapie

Das einzig aktuell zugelassene Medikament zur Behandlung der ALS ist das Benzothiazolderivat Riluzol. Dabei handelt es sich um einen Glutamat-Antagonisten, der laut zweier klinischer Studien im Vergleich zu Placebo eine verzögernde Wirkung auf die Progression der Krankheit hat [Bensimon et al. 1994, Lacomblez et al. 1996]. Der molekulare Wirkmechanismus dieser Substanz ist bis heute nicht vollständig geklärt, jedoch wird vermutet, dass Riluzol über eine direkte Blockade spannungsabhängiger Natriumkanäle die Depolarisation der präsynaptischen Membran in Neuronen erschwert und somit die Freisetzung von Glutamat in den synaptischen Spalt vermindert. Auf diese Weise wird der Glutamat-vermittelten Exzitotoxizität entgegengewirkt, die im Verdacht steht, zu selektivem Motoneuronentod zu führen [Block und Kosinski 2001]. Obwohl Riluzol in den meisten Fällen gut verträglich ist, setzen im Mittel doch 10-15% der Patienten das Medikament aufgrund auftretender

Nebenwirkungen – wie Übelkeit, Erbrechen, Schwäche oder Schwindel – wieder ab [Borasio und Miller 2001].

Daneben gibt es weitere neuroprotektive Therapieansätze, die zurzeit allerdings noch nicht zu befriedigenden Ergebnissen geführt haben. Dazu gehören unter anderem das Antibiotikum Minozyclin, Inhibitoren der Cyclooxygenase 2 wie Celecoxib, antiinflammatorisch wirkende PPAR-Gamma-Agonisten wie Pioglitazon, Cephalosporine oder das verschreibungspflichtige Ergänzungsmittel Kreatin, das die Mitochondrienfunktion unterstützen und aufrecht erhalten soll. Auch die Vitamine E und C werden als Antioxidantien und Radikalfänger gegen schädliche Sauerstoffradikale getestet.

Neben diesen neuroprotektiven Therapienansätzen gibt es auch regenerative Therapiestrategien wie den endogenen Nervenzellersatz (Neurogenese) oder die Stammzelltransplantation, die aber ebenso am Beginn ihrer Entwicklung stehen und erst durch viele Studien validiert werden müssen.

Nicht zuletzt spielt auch die präventive Therapie zwar eine untergeordnete, aber dennoch prägende Rolle. Potentiell präventive Medikamente werden nur bei Patienten mit hohem Risiko für ALS eingesetzt. Dies sind vor allem Fälle mit vorhersehbarer Entwicklung der Krankheit, wie beispielsweise fALS-Patienten mit SOD1-Mutation oder deren Familienmitglieder mit positiver genetischer Testung. Als Arzneimittel kommen dafür Riluzol, Kreatin und in geringerem Maße auch Vitamin E zum Einsatz [Klivenyi et al. 1990, Gurney et al. 1996].

2.9.2 Symptomorientierte Therapie

Obwohl die ursächliche Therapie der ALS bisher als eher unbefriedigend anzusehen ist, ist es doch möglich, Symptome und Beeinträchtigungen zu behandeln und somit die Lebensqualität von Patienten und Pflegenden zu verbessern.

Grundlegend bei der symptomorientierten Therapie sind die rechtzeitige Aufklärung des Patienten sowie die Einigung über entsprechend zu ergreifende Maßnahmen im Verlauf der Erkrankung.

Eine zentrale Rolle spielt dabei die Frage der nicht invasiven und – in späteren Stadien oder im Rahmen von Komplikationen notwendigen – invasiven Beatmung. Dabei ist der Einsatz von NIV (non-invasive ventilation) einer invasiven Tracheotomie (TV = tracheostomic ventilation) immer vorzuziehen. Die TV wird dann empfohlen, wenn eine nicht invasive Beatmung durch starke bronchiale Sekretion oder mangelnde

Kooperation des Patienten nicht möglich ist. Eine erhöhte Oberkörperlagerung des Patienten kann im Falle von Atemnot zusätzlich hilfreich sein.

Neben der meist spät auftretenden respiratorischen Insuffizienz ist die Dysphagie eines der Kardinalssymptome der ALS. Sie bedeutet eine erhebliche Einschränkung der Lebensqualität des Patienten, erhöht das Risiko einer Aspirationspneumonie und bedarf deshalb einer frühen Behandlung und Anpassung. Dazu gehören eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr, eine professionelle Ernährungsberatung mit Umstellung auf Nahrungsmittel mit weicher, leicht schluckbarer Konsistenz, hochkalorische Ergänzungsmittel und logopädisch vermittelte Schlucktechniken, um besser mit Schluckdefiziten umgehen zu können. Auch hier ist die frühzeitige Aufklärung über eine parenterale Ernährung mittels PEG oder Alternativen wie der perkutanen radiologischen Gastrostomie (PRG) unerlässlich.

Ein weiteres gefürchtetes Symptom der ALS sind die zunehmenden Kommunikationsprobleme bei fortschreitender Dysarthrie. Regelmäßige logopädische Anleitungen und moderne Kommunikationshilfen von Bildtafeln bis zu speziellen Sprachcomputern erleichtern den Patienten den sozialen Umgang. Generell ist die logopädische, physio- und ergotherapeutische Behandlung ein wesentlicher Bestandteil der Therapie, der auf den Erhalt der Selbstständigkeit und die Reduktion von Komplikationen abzielt.

Zusätzliche prominente Symptome, die in der Behandlung der ALS berücksichtigt werden müssen, sind der durch die Dysphagie ausgelöste vermehrte Speichelfluss und eine starke bronchiale Sekretion, denen man sowohl medikamentös mit Atropintropfen und β -Blockern als auch mit mechanischen Hilfsmitteln, wie tragbaren Absauggeräten oder Insufflator/Exsufflatoren, begegnen kann. Auch eine zunehmende muskuläre Schwäche, die kurzzeitig durch Acetylcholinesterase-Hemmer gelindert werden kann, gehört dazu.

Auftretende Krämpfe und Spastiken können ebenfalls medikamentös mittels Magnesiumsubstitution, Gabapentin oder antispastischer Medikamente wie Baclofen behandelt werden. Dennoch spielt auch hier die Physiotherapie wieder eine tragende Rolle.

Wie bereits erwähnt, treten gehäuft auch psychische Probleme wie Depressionen auf, die sekundär zu Schlafstörungen und Abgeschlagenheit führen. Oft entwickeln Patienten auch Angstzustände oder brechen – besonders bei plötzlich auftretender Dyspnoe – in Panikattacken aus. Die Anwendung von Antidepressiva wie Amitriptylin und, bei Angstzuständen, Benzodiazepinen sowie gegebenenfalls eine psychiatrische

Betreuung, können hier sehr hilfreich sein. Der Einsatz von Amitryptilin ist darüber hinaus auch bei schwerer Ausprägung des Pseudobulbären Effektes angebracht.

Im Fortschreiten der Erkrankung tritt die Behandlung der respiratorischen Insuffizienz zunehmend in den Vordergrund. Auch können im Terminalstadium muskuloskelettale Schmerzen auftreten. Soweit ausgeschlossen werden kann, dass die Dyspnoe nicht von einer Pneumonie oder von Bronchospasmen herrührt, kann sie, ebenso wie die Schmerzen, mit Opiaten behandelt werden.

2.10 Verlaufsformen und Prognose

Die Amyotrophe Lateralsklerose ist eine chronisch progrediente und sehr heterogene Erkrankung, weshalb die Prognosestellung für den einzelnen Patienten oft sehr schwer fällt. Die mittlere Überlebenszeit beträgt in den meisten Fällen 3-5 Jahre nach Diagnosestellung. Mittlerweile werden 8 ALS-Phänotypen voneinander unterschieden: klassisch, bulbär, flail arm (obere Extremität), flail leg (untere Extremität), pyramidal, respiratorisch, reiner Befall des oberen Motoneurons und reiner Befall des unteren Motoneurons [Pringle et al. 1992, Shoesmith et al. 2007, Tartaglia et al. 2007, Visser et al. 2007, Sabatelli et al. 2008, Gordon et al. 2009, Wijesekera et al. 2009]. Längere Verläufe von bis zu 10 Jahren oder länger treten nur bei ca. 15% der Patienten auf und sind häufig mit jungem Alter und Symptombeginn an den Extremitäten assoziiert [Mulder und Howard 1976, Chiò et al. 2011]. Generell scheint es so, dass ältere Patienten mit bulbärem Beginn eine signifikant kürzere Lebenserwartung haben als jüngere mit primärem Extremitätenbefall [Jablecki et al. 1989, Eisen et al. 1993, Chiò et al. 2011]. Dies wurde in einer neuen epidemiologischen Studie von Chiò et al. 2011 bestätigt: Ältere Patienten mit bulbärem und respiratorischem Phänotyp hatten die schlechteste Prognose, während jüngere Patienten mit pyramidalen Symptomen am längsten überlebten.

Die Terminalphase der ALS ist von respiratorischer Insuffizienz durch Beteiligung der Atem- und Hilfsmuskulatur geprägt und häufig mit Aspirationspneumonien und bronchopulmonalen Infekten verknüpft. Aufgrund dessen ist es offensichtlich, dass die Überlebenszeit eines Patienten nicht nur von seinem Alter oder seinen Erstsymptomen abhängig ist, sondern vor allem auch von der medizinischen Betreuung und rechtzeitigen sowie ausreichenden klinischen Behandlung. So würde der Tod ohne künstliche Beatmung mit dem Übergang vom Schlaf ins Koma durch zunehmende Hyperkapnie beginnen. Viele Patienten entscheiden sich aber auch für die künstliche

Beatmung, wodurch dann ein wesentlich friedvollerer Tod im Schlaf ohne Erstickten eintritt [Neudert et al. 2001].

Aufgrund dieser schlechten Prognose ist es wichtig, die Diagnose so früh wie möglich und unter Ausschluss anderer, behandelbarer Krankheiten zu stellen. Dabei werden in Zukunft vor allem neuroradiologische bildgebende Methoden immer mehr an Bedeutung gewinnen. Sie ermöglichen nicht nur eine anatomische und räumliche Darstellung neurodegenerativer Vorgänge, sondern lassen auch Aussagen über funktionelle Zusammenhänge zu. Mit Hilfe der Bildgebung ist nunmehr eine in-vivo-Betrachtung auf zerebraler und spinaler Ebene bei ALS möglich geworden. Eine Zusammenfassung über die wichtigsten bildgebenden Techniken sowie die Ziele dieser Arbeit als MRT-Studie wird im folgenden gegeben.

2.11 Aktuelle bildgebende Diagnostik

Die Bildgebung spielte bei der Diagnostik der ALS lange nur eine untergeordnete Rolle und diente in erster Linie zum Ausschluss anderer zerebraler oder vaskulärer Erkrankungen. Da sich die Diagnosestellung von ALS aber vor allem auf Ergebnisse von elektromyographischen und elektroneurographischen Untersuchungen stützt, die Veränderungen oder Schädigungen des ersten Motoneurons kaum darzustellen vermögen, erlangen vor allem kernspintomographische Verfahren immer mehr an Bedeutung.

2.11.1 Computertomographie (CT)

Die Computertomographie gehört zu den radiologischen Schnittbildverfahren. Dabei werden aus zirkulären Röntgenaufnahmen computergestützte Querschnittsbilder errechnet. Aufgrund der hohen Strahlenexposition und des geringeren Weichteilkontrasts gegenüber der Magnetresonanztomographie wird die Computertomographie wesentlich seltener in der Erforschung mikrostruktureller Gewebsveränderungen eingesetzt.

Poloni et al. beschrieben 1982 bei Patienten mit Motoneuronenerkrankung und Beteiligung des 1. Motoneurons kortikale Atrophien im Bereich des parietalen, frontalen und Insel-Kortex. Später war auch von fortschreitenden Atrophien im Bereich des Temporallappens, des Gyrus praecentralis, des Gyrus cinguli, des Balkens und Teilen des Hirnstamms die Rede. Auffallend war dabei der ausgeprägte frontotemporale

Gewebsverlust bei ALS-Patienten mit demenziellen Symptomen. MR-morphologisch konnten viele dieser Befunde bestätigt werden [Kato et al. 1993].

2.11.2 SPECT und PET

Die Single-photon-emission-computed-tomography (SPECT) und die Positronen-Emissionstomographie (PET) gehören zu den nuklearmedizinischen Schnittbildverfahren zur Abbildung der Verteilung zuvor injizierter Radionuklide im Körper. Dabei arbeitet die SPECT mittels einer um den Patienten rotierenden Gamma-Kamera, die PET dagegen mit in einem oder mehreren Ringen angeordneten, gegenüberliegenden Detektoren, in denen zur Bildaufnahme zeitgleich eine Szintillation auftreten muss. Da die Sensitivität der PET wesentlich höher ist als die der SPECT, liegen vornehmlich PET-Studien bei der Erforschung der Amyotrophen Lateralsklerose vor [Jones 1996]. In einer der wenigen SPECT-Studien wurde ein reduzierter regionaler Blutfluss im Gyrus praecentralis und parahippocampalis bei ALS-Patienten mit Demenz beschrieben [Ishikawa et al. 2007]. Diese Veränderungen konnten auch 2010 durch Rusina et al. nachgewiesen werden, jedoch fehlte hier die signifikante Korrelation zu kognitiven Symptomen oder Demenz.

Bei den PET-Studien wird häufig ^{18}F -Fluordesoxyglukose (FDG) als radioaktiver Marker zur Darstellung der Glukosestoffwechselaktivität verwendet. In diesem Zusammenhang zeigten Patienten mit Schädigungszeichen des 1. Motoneurons eine signifikant verminderte Aufnahme von FDG in vielen kortikalen Regionen sowie im Hirnstamm, in den Basalganglien, im Thalamus und im Nucleus caudatus im Vergleich zu gesunden Kontrollen oder Patienten mit isolierter Schädigung des 2. Motoneurons [Dalakas et al. 1987]. Diese Ergebnisse korrelierten positiv mit Defiziten in Tests für verbale und non-verbale Kommunikation, womit eine Verbindung zwischen kognitiven Defiziten und präfrontalen Veränderungen bestand [Ludolph et al. 1992]. Neben FDG gibt es einen weiteren radioaktiven Marker, der in der ALS-Forschung zum Einsatz kommt: ^{11}C -Flumazenil – ein Ligand, der an den GABA(A)-Rezeptor im Hirn bindet und damit Vorgänge an den Benzodiazepin-Rezeptoren darstellen kann. Bei ALS-Patienten ist die Konzentration an ^{11}C -Flumazenil im Motokortex und extramotorischen Kortex verringert, was durch eine histologisch gesicherte verminderte Expression der α -Untereinheit des GABA(A)-Rezeptors zustande kommt [Lloyd et al. 2000, Petri et al. 2003]. Ob diese Ergebnisse aber weiteres diagnostisches oder therapeutisches Potential besitzen, ist noch unklar.

Eine ausführliche Übersicht zu allen wichtigen ALS-PET-Studien gibt der Übersichtsartikel von Turner und Leigh 2000.

2.11.3 Kernspintomographie (MRT)

Die Kernspin- oder Magnetresonanztomographie ist die am häufigsten angewendete Technik zur Untersuchung weichteilspezifischer Veränderungen und Anomalien. Aufgrund des hohen Weichteilkontrasts und der fehlenden Strahlenexposition ist dieses Verfahren Mittel der ersten Wahl zum Ausschluss anderer zerebraler Prozesse wie Multipler Sklerose, Syringomyelie, Hirnstamminfarkt oder Tumore bei Verdacht auf ALS.

Darüber hinaus zeigt sich bei ALS-Patienten, analog den CT-Studien, ein abnormal großer Sulcus centralis als indirekter Marker für eine Atrophie des Gyrus praecentralis [Chan et al. 1999]. In T1-Wichtungen war eine Hyperintensität im kortikospinalen Trakt nachweisbar [Waragai et al. 1997], die besonders bei jungen Patienten mit rascher Progression der Erkrankung und schweren Symptomen auftrat [Iwasaki et al. 1991, Ishikawa et al. 1993]. Gleiches war auch in T2-, Protonen- und FLAIR-gewichteten Sequenzen nachweisbar [Cheung et al. 1995, Peretti-Viton et al. 1999, Hecht et al. 2001]. Eine T2-Hypointensität trat dagegen im motorischen Kortex auf [Sarchielli et al. 2001].

Die konventionelle Magnetresonanztomographie eignet sich als nicht invasive und strahlungsfreie Methode gut als Untersuchungswerkzeug ALS-spezifischer Biomarker. Dennoch wird sie auch in Zukunft aufgrund der heterogenen Studienergebnisse und der geringen Spezifität der beschriebenen Veränderungen eine eher untergeordnete Rolle bei der Diagnosestellung der ALS spielen. Auch beschränken sich die Darstellungsmöglichkeiten noch weitgehend auf das Gehirn, sodass momentan lediglich die Komponente des oberen Motoneurons im Rahmen der ALS-Pathologie zur Darstellung kommt.

2.11.4 Magnetresonanzspektroskopie (MRS)

Die Magnetresonanzspektroskopie ist die einzige nicht invasive Methode zur Untersuchung des kortikalen Stoffwechsels. Sie ermöglicht die graphische Darstellung von Konzentrationen spezieller Metabolite – wie N-Acetyl-Aspartat (NAA) oder Cholin (Cho) – im untersuchten „Field of Interest“. Um einen quantitativen Rückschluss auf die Metabolite zu ermöglichen, werden Quotienten der entsprechenden Peaks mit dem

Peak von Kreatin (Cr) – einer in allen Zellen vorkommenden Substanz, die auch bei vielen Erkrankungen konstant bleibt – gebildet. Damit werden interindividuelle Unterschiede ausgeglichen.

ALS-Patienten weisen verminderte NAA-Peaks in der Medulla [Pioro et al 1999] sowie ein geringeres NAA:Cr-Ratio im primären Motokortex [Pioro et al. 1994] und im Hirnstamm auf [Cwik et al. 1998]. Diese Veränderungen korrelierten auch mit geringeren Punktzahlen bei der ALSFRS [Wang et al. 2006] und normalisierten sich schon nach einer kurzen Behandlungsphase mit Riluzol [Kalra et al. 1998, Kalra et al. 2006]. Ein vermindertes NAA:Cho-Ratio war in einer Longitudinalstudie mit der Krankheitsprogression positiv korreliert [Pohl et al. 2001, Suhy et al. 2002].

Die Ergebnisse zeigen zwar Veränderungen der Metabolitkonzentration bei ALS, diese sind jedoch nicht krankheitsspezifisch, weshalb sich die MRS momentan lediglich zur Stützung der Diagnose, nicht aber zur Frühdiagnostik eignet.

2.12 Spezielle MR-Techniken

2.12.1 Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)

Bei der funktionellen Magnetresonanztomographie kann man mittels Messung des BOLD-Effekts Rückschlüsse auf regionale Veränderungen neuronaler Aktivität ziehen. Grundlage dieses BOLD-Effekts (blood oxygenation level dependent) ist die hämodynamische Antwort des Gehirns auf Aktivierung. Dabei wird sich zu Nutze gemacht, dass in aktivierten kortikalen Arealen die regionale Durchblutungssteigerung höher ist als der dortige Sauerstoffverbrauch, was zu einem Konzentrationsanstieg des oxygenierten Hämoglobins und einem Abfall des desoxygenierten führt. Die paramagnetischen Eigenschaften des Desoxy-Hämoglobins führen zu einer darstellbaren Feldinhomogenität des Magnetfeldes im MRT-Gerät, die in diesem Falle geringer wird.

Bei ALS-Patienten mit bulbärer Beteiligung konnte eine signifikant verminderte Hirnaktivierung bei Zungenbewegungen in pre- und postzentralen Regionen und im Thalamus nachgewiesen werden, was bei Patienten ohne bulbäre Symptomatik und bei gesunden Kontrollen nicht auftrat [Mohammadi et al. 2009b].

Interessante Ergebnisse brachte auch die Untersuchung von ALS-Patienten mittels fMRT in Ruhe: Es ergab sich eine signifikant verminderte Aktivität im „Default-mode network“, einem Verbindungsnetzwerk im Gehirn, das vor allem bei internen kognitiven

Prozessen aktiv ist – also wenn die Außenwelt „ausgeblendet“ wird – wie beispielsweise bei Tagträumen oder beim Erinnern. Zusätzlich wurde eine Aktivitätsabnahme im sensomotorischen Netzwerk beobachtet, welches in die Kontrolle motorischer Bewegungsabläufe involviert ist [Mohammadi et al. 2009a]. Inwieweit diese Ergebnisse allerdings ALS-spezifisch sind, ist noch unklar.

2.12.2 Magnetization Transfer Imaging (MTI)

Das Magnetization Transfer Imaging gehört zu den jüngsten MR-Verfahren und wurde erstmals 1989 von Wolff und Balaban beschrieben. Grundlegend ist die Bestimmung des Magnetization Transfer Ratio (MTR), welches den Magnetisierungs- und damit Sättigungstransfer beim Austausch freier Protonen mit Protonen, die an Makromoleküle gebunden sind, erfasst. Dabei nimmt die Sättigung eines Gewebes mit zunehmender Protonendichte ab. Das Ausmaß dieser Verminderung der Signal-Intensität variiert zwischen unterschiedlichen Geweben und bildet die Basis für den Magnetisierungs-Transfer-Kontrast (MTC). Anwendung fand das MTI bereits bei der Darstellung von Weichgewebsveränderungen wie dem Herzen, dem Hirn oder der Leber oder bei der Blutgefäßdarstellung mittels MR-Angiographie. ALS-spezifische Veränderungen sind eine Hyperintensität im kortikospinalen Trakt und dem Gyrus praecentralis, die beim Gesunden als hypointens erscheinen [da Rocha et al. 2004], sowie ein reduziertes MTR-Signal in der Capsula interna [Kato et al. 1997, Tanabe et al. 1998]. So zeigte sich, dass das MTI eine höhere Sensitivität für die Darstellung makromolekularer Strukturen hat als die konventionelle MR-Bildgebung und durchaus Potential besitzt, als objektiver Marker für die Pathologie des oberen Motoneurons angewendet zu werden.

2.12.3 Diffusion Tensor Imaging (DTI) und Traktographie

Beim Diffusion Tensor Imaging handelt es sich um ein relativ junges kernspintomographisches Verfahren zur Erfassung der Faserintegrität der weißen Hirnsubstanz. Die auf der DTI beruhende Darstellung fortlaufender Faserverbindungen nennt man Traktographie. Hintergrund dieser Methode ist das Diffusionsverhalten von Protonen innerhalb der Fasertrakte, welches mittels eines Tensors beschrieben werden kann, der wiederum durch seine 3 Eigenvektoren im Raum charakterisiert ist. Dabei gibt der Eigenvektor mit dem größten Wert die dominante Orientierung des entsprechenden Fasertraktes an [Beaulieu 2002]. Aus diesem Diffusions-Tensor lassen sich dann unter anderem die mittlere Diffusivität (MD) und die fraktionale Anisotropie

(FA) bestimmen. Die mittlere Diffusivität beschreibt die Begrenzung der Bewegung der Protonen durch Kollision mit der Zellmembran, ist dabei jedoch unabhängig von der Ausrichtung der Diffusion. Sie würde demnach bei Faserschädigung größer werden. Dem gegenüber steht die fraktionale Anisotropie, die eine Aussage über die Gerichtetheit des Protonenflusses in Nervenfasern zulässt. Bei Störung der Faserintegrität nimmt sie den Wert 0 (keine Richtungspräferenz) an. Ist die Nervenfaser intakt, erhält die FA den Wert 1 (nur eine Diffusionsrichtung).

Genau diese erhöhte MD und verminderte FA wurde bei ALS-Patienten beobachtet. Dabei scheint die fraktionale Anisotropie mit der Stärke der Krankheitsausprägung/Progression und die mittlere Diffusivität mit der Krankheitsdauer zu korrelieren. Ein Patient mit schnell fortschreitender Erkrankung wies also eine nicht signifikant erhöhte MD, aber eine deutlich verminderte FA auf. Das führte zu dem Schluss, dass eine Änderung der FA ein früher Indikator für ALS sein kann, wogegen die Änderung der MD spezifischer für den chronischen Krankheitsverlauf (langsame Progression) mit Neuronenverlust wäre [Ellis et al. 1999, Ciccarelli et al. 2009]. Eine Erhärtung dieses Verdachts brachte eine DTI-Studie, die sporadische und familiäre ALS-Fälle mit gleichen physischen Einschränkungen verglich. Dabei zeigten fALS-Patienten, die mit einem langsam progressiven Phänotyp assoziiert sind, eine weniger starke Verringerung der FA als die sALS-Fälle [Stanton et al. 2009]. Eine verminderte fraktionale Anisotropie war bei ALS besonders im Bereich des Gyrus praecentralis, des Frontallappens und des kortikospinalen Trakts auszumachen [Turner et al. 2007, Roccatagliata et al. 2008]. Die FA-Signale korrelierten auch hier mit der motorischen Funktionseinschränkung der Patienten [Sage et al. 2007]. Diese Ergebnisse qualifizieren besonders die Bestimmung der fraktionalen Anisotropie zu einem Verfahren, das in der Lage sein könnte, frühe Veränderungen bei Patienten mit erhöhtem ALS-Risiko aufzuspüren [Ng et al. 2008]. Eine detaillierte Zusammenfassung der Stärken und Schwächen des Diffusion Tensor Imaging liegen von Mori und Zhang 2006 vor.

2.12.4 Voxel-basierte Morphometrie (VBM)

Die Voxel-basierte Morphometrie ist ein vollautomatisches statistisches Analyseverfahren zur Darstellung regionaler Volumenunterschiede der Hirnsubstanz, die zuvor in graue und weiße Substanz sowie Liquorraum segmentiert wurde. Grundlage dafür ist ein hochauflösender T1-3D-Datensatz, dessen Bilder anhand von Voxelintensitäten untereinander verglichen werden. Ein Voxel ist dabei im Gegensatz

zum zweidimensionalen Bildpunkt, dem Pixel, ein dreidimensionaler Volumenpunkt mit einer fest definierten Größe von 1mm^3 . Erstmals wurde die VBM 1995 im Rahmen einer Schizophrenie-Studie beschrieben und angewandt [Wright et al. 1995]. Sie ermöglicht – im Gegensatz zu bisherigen kernspintomographischen Methoden – die Ganzhirnbetrachtung ohne Festlegung spezieller „regions-of-interest“ (ROI) [Ashburner und Friston 2000]. Unter anderem fand die Voxel-basierte Morphometrie Anwendung bei der Erforschung der supranukleären Paralyse [Brenneis et al. 2004] sowie Morbus Alzheimer [Karas et al. 2003], Morbus Parkinson [Burton et al. 2004], Autismus [Abell et al. 1999], Kopfschmerzen [May et al. 1999] und der Herpes simplex Enzephalitis [Gitelman et al. 2001].

Im Rahmen von ALS-Studien ergab sich für die VBM eine hohe Sensitivität zur Darstellung extra-motorischer, frontotemporaler Veränderungen [Turner et al. 2009]. Dagegen gab es sehr unterschiedliche und zum Teil widersprüchliche Aussagen über die Detektion von Atrophien in motorischen Arealen der Hirnrinde. Dies und die Tatsache, dass bisher noch keine ausreichend großen Longitudinalstudien auf diesem Gebiet existieren, stellt die Rolle der VBM bei der Beschreibung der Krankheitsprogression bei ALS-Patienten noch sehr unklar dar [Turner et al. 2011].

2.13 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit

Die Diagnosestellung der Amyotrophen Lateralsklerose basiert aktuell auf der klinischen Untersuchung der Patienten sowie elektro- und neurophysiologischen Tests. Die Bildgebung spielt dabei auch heute noch eine untergeordnete Rolle und wird lediglich zum Ausschluss anderer Erkrankungen hinzugezogen. Ein Problem der neurophysiologischen Untersuchungen besteht aber darin, dass die Beteiligung des 1. Motoneurons im Kortex schwer darstellbar ist. Hinzu kommt die stark heterogene Ausprägung der Krankheit mit zum Teil zahlreichen extramotorischen Symptomen oder Komorbidität mit anderen Erkrankungen. Eine Objektivierung des gesamten Ausmaßes dieser Motoneuronenerkrankung – auch vor dem Auftreten bestimmter Symptome – ist durch sensitive bildgebende Maßnahmen, wie die Voxel-basierte Morphometrie oder die Diffusionstensor-Bildgebung, möglich geworden. So scheint es sinnvoll, diese Methoden weiter auszubauen und ihre Anwendung nicht nur auf die Erforschung neurodegenerativer Krankheiten zu beschränken, sondern sie auch als diagnostisches Mittel im klinischen Alltag zu etablieren.

Folgende konkrete Ziele können für diese Arbeit formuliert werden:

- MR-morphologische Beschreibung des zerebralen Phänotyps der ALS
- Darstellung von Veränderungen der Hirnsubstanz in motorischen und nicht-motorischen Arealen bei ALS-Patienten im Vergleich zu einem gesunden Kontrollkollektiv in einer Voxel-basierten Ganzhirnuntersuchung
- Korrelation der VBM-Ergebnisse mit den erhobenen klinischen Daten der Patienten, um die Frage nach einem Zusammenhang zwischen klinischen Symptomen und der mit Hilfe bildgebender Verfahren detektierten Pathologien zu klären

3. Material und Methoden

3.1 Auswahl der Probanden

3.1.1 Patienten

Im Rahmen der Studie wurden 30 ALS-Patienten (19 Männer, 11 Frauen) am Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Friedrich-Schiller-Universität Jena mittels Kernspintomographie untersucht. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 62,5 Jahre (von 39,9 bis 78,8; Standardabweichung (SD): 12,0). Die Rekrutierung erfolgte über die neuromuskuläre Ambulanz von Herrn PD Dr. med. Julian Großkreutz. Einbezogen wurden Patienten mit bekannter ALS, klassifiziert nach den El Escorial Kriterien und der ALS Functional Rating Scale (siehe Anhang 7.1 und 7.3). Hierbei erfolgte die Auswahl der Patienten entsprechend ihren Möglichkeiten, im MRT flach zu liegen, ohne sich zu Verschlucken oder Atembeschwerden zu entwickeln. Die Patienten gaben nach mündlicher Aufklärung ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie, wie sie von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena genehmigt wurde. Der Zeitpunkt des Symptombeginns und der Diagnosestellung sowie Nebenerkrankungen wurden zu jedem Patienten gesondert erfragt.

Folgende Tabelle zeigt die Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten sowie die Einschätzung des Schweregrades der Erkrankung anhand der El Escorial Kriterien zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung.

Pat.	Alter (Jahre)	Geschl.	EL Escorial zum Zeitpunkt MRT
1	70,3	W	vermutlich
2	43,8	M	wahrscheinlich
3	39,9	M	gesichert
4	70,2	M	gesichert
5	58,9	M	lab. gest. wahrsch.
6	71,9	W	möglich
7	63,0	M	gesichert
8	63,1	M	gesichert
9	74,0	W	wahrscheinlich
10	40,3	M	gesichert
11	66,3	W	gesichert
12	63,0	W	lab. gest. wahrsch.
13	66,3	M	wahrscheinlich
14	68,2	M	vermutlich
15	55,1	M	lab. gest. wahrsch.
16	65,6	M	wahrscheinlich
17	59,7	M	wahrscheinlich
18	48,5	W	gesichert
19	41,2	M	wahrscheinlich
20	51,9	W	möglich
21	69,0	W	gesichert
22	73,3	M	möglich
23	73,0	M	wahrscheinlich
24	66,6	M	wahrscheinlich
25	43,4	M	wahrscheinlich
26	66,0	W	gesichert
27	78,8	W	lab. gest. wahrsch.
28	69,9	M	lab. gest. wahrsch.
29	65,3	W	wahrscheinlich
30	76,9	M	wahrscheinlich
MW	62,5	W=11	
n	30,0	M=19	
SD	12,0		

Tabelle 1: Alter, Geschlecht und Diagnosegrad nach El Escorial der Patienten zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung mit Mittelwerten (MW) und Standardabweichungen (SD)

Alle Personen nahmen auf freiwilliger Basis und nach Unterzeichnung einer entsprechenden Einverständniserklärung (siehe Anhang 7.2.4) an der Studie teil. Es bestand zu jeder Zeit die Möglichkeit, die Teilnahme zu widerrufen oder die Untersuchung abubrechen.

3.1.2 Gesunde Vergleichsgruppe

Die Rekrutierung der 28 gesunden Kontrollen (15 Männer und 13 Frauen) erfolgte durch Frau Susanne Penzlin. Die Kontrollpersonen wurden an die Alters- und Geschlechtsverteilung des Patientenkollektivs angepasst. Dabei betrug das Durchschnittsalter der Probanden 59,5 Jahre (von 44,6 bis 82,9; SD: 9,1). Sie wiesen keine neurologischen, neuromuskulären oder psychiatrischen Vorerkrankungen auf und nahmen keine zentral wirksamen Medikamente ein. Personen mit unbehandeltem Hypertonus wurden von der Studie ausgeschlossen.

3.2 Klinische Scores

Zur besseren Einschätzung des Krankheitsstadiums sowie der physischen und kognitiven Beeinträchtigung der Patienten wurden im Vorfeld der MRT-Untersuchung fünf klinische Scores erhoben. Der „Short Form 36“ und der „EuroQoL-5D“ konnten selbstständig von den Patienten oder mit Hilfe ihrer Angehörigen ausgefüllt werden und wurden deshalb mit dem Informationsmaterial einige Zeit vor der Untersuchung verschickt und am Untersuchungstag übergeben. Zusätzlich wurden an diesem Tag der ALSFRS-R, der Mini Mental Status Test und die Frontal Assessment Battery durchgeführt.

3.2.1 ALS-Functional Rating Scale (ALSFRS-R)

Zur Darstellung der individuellen Krankheitsprogression bei ALS-Patienten hat sich die ALS-Functional Rating Scale durchgesetzt. Sie besteht aus 12 Fragen, deren Großteil Fähigkeiten durch das erste oder zweite Motoneuron beinhalten. Das Problem der früheren ALSFRS – das Ungleichgewicht zwischen Patienten mit bulbären Symptomen und denen mit Extremitätenbefall – wurde in der revidierten Fassung von 1999 durch zusätzliche Fragen zu Dyspnoe und respiratorischer Insuffizienz behoben [Cedarbaum et al. 1999].

Die Fragen behandeln folgende Themen: Sprache, Salivation, Schlucken, Handschrift, Schneiden von Nahrung und Handhabung von Utensilien mit und ohne PEG, Anziehen und Hygiene, Drehen im Bett und Arrangieren der Bettdecke, Gehen, Treppensteigen, Atemnot, Orthopnoe sowie Respiratorische Insuffizienz.

Bei jeweils 5 Antwortmöglichkeiten pro Frage können im Bestfall maximal 48 Punkte erreicht werden. Dabei werden 4 Punkte vergeben, wenn die gefragte Tätigkeit ohne Einschränkung durchgeführt werden kann und es gibt 0 Punkte, wenn die Tätigkeit für den Patienten nicht mehr ausführbar ist.

Die ALS-Functional Rating Scale ist durch mehrere Studien validiert und stellt das klinisch praktischere Pendant zu den El Escorial Kriterien dar [Cedarbaum und Stambler 1997, Cedarbaum et al. 1999]. Die revidierte Form kann im Anhang unter 7.3 eingesehen werden.

3.2.2 Mini Mental Status Test (MMST)

Wie bereits erwähnt, kommt es vor, dass Patienten mit ALS zusätzlich unter einer kognitiven Beeinträchtigung, vor allem der Frontotemporalen Demenz, leiden. Um dies bei den Probanden unserer Studie zu berücksichtigen und auszuschließen, wurde bei jedem ein Mini Mental Status Test erhoben. Dieser 11 Fragen umfassende Test ist gut geeignet, um das Vorliegen und den Verlauf einer kognitiven Funktionsminderung darzustellen. Er ist schnell und einfach durchführbar und besitzt eine hohe Validität sowie Reliabilität [Folstein et al. 1975]. Eine Punktzahl von 25 bis 30 Punkten entspricht einem Normalbefund ohne kognitive Beeinträchtigung. Punktwerte unter 25 sprechen für das Vorliegen einer Demenz, wobei die Stärke der Demenz mit sinkender Punktzahl korreliert. Ein Muster des MMST findet sich im Anhang unter 7.4.

3.2.3 Frontal Assessment Battery (FAB)

Die Frontal Assessment Battery ist ein schnell durchführbarer, sensitiver Test zum Aufzeigen von Dysfunktionen des Frontalhirns. Sie wird häufig in Ergänzung zum Mini Mental Status Test angewendet und besteht aus sechs Aufgabenbereichen, die unter anderem die Beurteilung der Konzeptualisierung motorischer Handlungen, die mentale Flexibilität oder die motorische Programmierung zielgerichteter Bewegungen ermöglicht [Dubois et al. 2000]. Pro Aufgabe können maximal 3 Punkte, minimal 0 Punkte erreicht werden. Die Maximalpunktzahl beträgt 18 Punkte. Unter 7.5 ist ein FAB-Muster angehängt.

3.2.4 Short Form 36 (SF-36)

Ein international häufig angewendeter Test zur Erfassung der subjektiv empfundenen, gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist der Short Form 36 (SF-36) (siehe Anhang 7.6). Insgesamt 36 Fragen ermöglichen es dem Patienten, Aussagen über physische, mentale und soziale Aspekte seiner Lebensqualität in Bezug auf seine Erkrankung zu machen.

Die Auswertung des Tests erfolgt getrennt nach 8 Auswertungsdimensionen, die in physische und mentale Scores eingeordnet werden und die 1996 von Bullinger in deutscher Sprache erschienen (**Tabelle 2**). Die Ergebnisse dieser Scores werden in Punkten von 0 bis 100 angegeben, wobei 100 die bestmögliche Punktzahl ist. Niedrige Punktwerte sprechen für eine Beeinträchtigung des Gesundheitszustandes.

Körperliche (physische) Funktionsfähigkeit	KÖFU
Körperliches Rollenverhalten (körperliche Funktionsbeeinträchtigung)	KÖRO
Schmerzen	SCHM
Allgemeiner Gesundheitszustand	AGES
Vitalität und körperliche Energie	VITA
Soziale Funktionsfähigkeit	SOFU
Emotionales Rollenverhalten (seelische Funktionsbeeinträchtigung)	EMRO
Seelische (psychische) Funktionsfähigkeit	PSYC

Tabelle 2: Übersicht und Abkürzungen der 8 Auswertungsdimensionen des SF-36

3.2.5 EuroQoL-5D

Der ebenfalls zur Selbsteinschätzung der Lebensqualität entwickelte EuroQoL-5D (im Anhang unter 7.7) ist ein aus 5 Dimensionen bestehender, einfacher, validierter und standardisierter Fragebogen [Brazier et al. 1993]. Erfragt werden 5 Gesundheitsdimensionen: Mobilität, Selbstständigkeit, Ausführen alltäglicher Handlungen, Schmerzen und Angst/Depression. Jede Dimension ist in 3 Stufen mit unterschiedlichem Schweregrad unterteilt: 1 = keine Probleme, 2 = mäßige Probleme, 3 = starke Probleme. Entsprechend diesem Schema werden die Patienten in der Auswertung so eingeordnet, dass ihr jeweiliger Gesundheitszustand widerspiegelt wird. Eine zusätzliche visuelle Analogskala ermöglicht es dem Patienten, seinen momentanen Gesundheitszustand zwischen 0 und 100% einzuschätzen.

3.3 Ablauf und Untersuchungsmethoden

3.3.1 Vorbereitung der Probanden

Im Vorfeld erhielten alle Probanden ein Informationsschreiben, welches im Anhang unter 7.2.1 – 7.2.2 eingesehen werden kann. Zusätzlich erfolgte am Tag der Untersuchung ein ausführliches Aufklärungsgespräch, in dem über Art, Durchführung, Ziele und Kontraindikationen informiert wurde. Dabei konnten mittels eines standardisierten Fragebogens das Vorliegen einer Schwangerschaft und das Vorhandensein metallischer Implantate, Fremdkörper und eines Herzschrittmachers anamnestisch ausgeschlossen werden (siehe Anhang 7.2.3). Die Probanden wurden des weiteren darüber aufgeklärt, dass pathologische Befunde bei den erhobenen Bilddaten nachgewiesen werden können. Sie hatten die Möglichkeit, der Information darüber zuzustimmen oder sie abzulehnen (Anhang 7.2.5). Nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung (Anhang 7.2.4) und der Erhebung der in Punkt 3.2 beschriebenen klinischen Scores, wurden die Probanden nochmals durch den jeweiligen diensthabenden Radiologen über das Untersuchungsverfahren im MRT aufgeklärt. Während der gesamten Messzeit konnte sich der Proband über eine Klingel bemerkbar machen und den Untersuchungsvorgang abbrechen.

Alle erhobenen Daten wurden im Computersystem der Forschungsgruppe einem randomisierten Kürzel zugeordnet und dort passwortgeschützt gespeichert.

3.3.2 Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanz- oder auch Kernspintomographie erhielt ihren Namen dadurch, dass sie sich die Eigenschaft von Atomkernen mit ungerader Nukleonenzahl zunutze macht, spontan um die eigene Achse zu rotieren. Dieser Vorgang wird als Kernspin bezeichnet und tritt unter anderem beim Wasserstoffatom mit einem Proton im Kern auf. Dadurch besitzt dieses Atom ein winziges magnetisches Moment und ist ohne äußere Einwirkungen im Raum ungerichtet. Werden die Atome jedoch in ein starkes Magnetfeld – wie hier mit der Feldstärke von 1,5 Tesla – gebracht, richten sie sich entsprechend der Feldlinien des Magnetfeldes entweder parallel oder antiparallel aus. Zusätzlich beginnen sich die Protonen kreisförmig und mit einer charakteristischen Frequenz um die Feldachse zu bewegen. Diese Frequenz verhält sich proportional zur Magnetfeldstärke und nennt sich Larmorfrequenz. Während dieses Vorganges addieren sich die Magnetvektoren der einzelnen Spins, sodass sich eine Längsmagnetisierung

aufbaut, die umso größer wird, je stärker das äußere Magnetfeld ist. So verhält es sich auch mit den zahlreichen Protonen, die sich im menschlichen Körper befinden.

Dieses System kann nun durch die gezielte Applikation eines Hochfrequenz- (HF-) Impulses beeinflusst werden. Die Frequenz des Impulses muss dabei mit der Larmorfrequenz übereinstimmen. Durch den HF-Impuls werden die Wasserstoffkerne aus ihrer Gleichgewichtslage gelenkt und übernehmen einen Teil der Energie des Impulses; der Vorgang heißt Kernresonanz. Hierbei synchronisieren die magnetischen Momente aller angeregten Protonen und „klappen“ je nach Stärke und Dauer des HF-Impulses in die höherenergetische antiparallele Stellung um. Das heißt, dass die Längsmagnetisierung abnimmt und sich eine Quermagnetisierung aufbaut.

Nach Beendigung der Impuls-Applikation nimmt die Quermagnetisierung ab und die Längsmagnetisierung baut sich wieder auf. Währenddessen wird ein Teil der durch den HF-Impuls zugeführten Energie von den Protonen mit Larmorfrequenz abgegeben und von einer Empfängerspule registriert. Die Zeit, die die Protonen bis zur Rückkehr in ihren Ausgangszustand benötigen, wird als Relaxationszeit bezeichnet. Sie ist unter anderem von den chemischen und physikalischen Eigenschaften der Umgebung abhängig und lässt so Rückschlüsse auf die vorliegende Gewebemorphologie zu.

Neben der Protonendichte ist das unterschiedliche Relaxationsverhalten von Geweben Hauptursache für den MR-Kontrast. Man unterscheidet die longitudinale (T1) von der transversalen (T2) Relaxation. Um genauere Aussagen über ein jeweiliges Gewebe treffen zu können, werden verschiedene Sequenzen aneinander gereiht. Dabei ermöglicht die T1-Wichtung eher eine Aussage darüber, wie schnell sich die Atomkerne des jeweiligen Gewebes nach einem Impuls wieder anregen lassen und die T2-Wichtung bestimmt, wie schnell das MR-Signal nach einer Anregung wieder abklingt. Durch das Anlegen eines entsprechenden Gradienten wird die Ortsauflösung in alle 3 Raumrichtungen ermöglicht.

Die Einstellung der Wichtungen erfolgt über die Echozeit (TE) – also die Zeit zwischen der Anregung durch einen Hochfrequenz-Impuls bis zum Auftreten eines Echos – und die Repetitionszeit (TR) – das heißt, das Intervall zwischen zwei anregenden Impulsen. Werden beide Zeiten eher kurz gehalten, entsteht das T1-gewichtete Bild. Bei Verlängerung von TE und TR erhält man T2-Wichtungen. Für protonengewichtete Sequenzen zur Bestimmung der Protonendichte einzelner Gewebe stellt man lange TR und kurze TE ein.

Die Einstellungen der T1-gewichteten Aufnahmen dieser Studie sind unter 3.3.3 aufgeführt.

3.3.3 MRT-Messung

Die MRT-Untersuchung wurde für das gesamte Studien-Kollektiv (Patienten und Kontrollen) am Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Friedrich-Schiller-Universität Jena durchgeführt. Sie erfolgte für jeden Probanden unter identischen Bedingungen an einem 1,5 Tesla Siemens-Gerät (System: Sonata, Software: NUMARIS/4, SW-Version: syngo MR 2002B) unter Verwendung einer 4-Kanal-Kopfspule. Das Protokoll umfasste eine T1-gewichtete 3D-Sequenz mit einer Schichtdicke von 1mm in 192 Schichten (Echozeit 5ms, Repetitionszeit 15ms, Field of View (FOV) 256mm, Matrix 244 x 256, Flipwinkel 30°). Die Ausrichtung des „field of view“ geschah entlang der Interkommissurallinien (AC-PC).

3.3.4 Kleinhirn

Da die individuelle Anatomie des Hirns bei den Probanden verschieden war und die Schichtdicke oder –anzahl nicht verändert werden durfte, musste bei einigen Probanden das „field of view“ parallel zur AC-PC-Linie nach oben verschoben werden, um zu gewährleisten, dass der gesamte Kortex mit abgebildet wurde. Das führte dazu, dass das Kleinhirn in einigen Fällen nicht mehr vollständig im Aufnahmebereich lag und unten abgeschnitten wurde, was zu einer eingeschränkten Beurteilbarkeit des Kleinhirns in den Ergebnissen führte.

3.3.5 Voxel-basierte Morphometrie

Mit Hilfe der Voxel-basierten Morphometrie können dreidimensionale MR-Bilddatensätze vieler Gehirne miteinander verglichen werden. Dies geschieht auf Basis einer Voxel-by-Voxel-Analyse des gesamten Gehirns, wobei ein definierter Voxel nach entsprechenden Vorverarbeitungsschritten in jedem Gehirn dieselbe anatomische Struktur abbildet und so einen Vergleich der lokalen Zusammensetzung verschiedener Gewebstypen des Hirns (graue Substanz, weiße Substanz, etc.) zulässt. Selbst morphologische Veränderungen mit nur geringgradiger Volumenänderung können mit dieser Methode dargestellt werden.

Grundlage der hier vorliegenden Arbeit ist das optimierte VBM-Protokoll nach Good et al. 2001 (siehe hierzu auch Abschnitt 3.3.5.5), bei dem einige Vorverarbeitungsschritte

vor der eigentlichen statistischen Analyse notwendig sind. Diese werden im folgenden kurz beschrieben und können in der Arbeit von Good et al. 2001 sowie Mechelli et al. 2005 ausführlich nachgelesen werden.

3.3.5.1 Vorverarbeitung der Daten

Bei der Aufnahme mittels Kernspintomographie wurden alle Bilder in saggitale Schichten entsprechend der Interkommissurallinie ausgerichtet. Die gewonnenen hochauflösenden T1-3D-Bilddatensätze wurden mittels des Programms dcm2niigui vom DICOM- ins Analyze-Format konvertiert und anonymisiert. Anschließend erfolgte die erneute, korrigierende Ausrichtung der Gehirne anhand der anterioren Kommissur (AC), damit alle Bilddaten für die folgenden Analysen gleich orientiert im Raum vorliegen. Die anschließenden Vorverarbeitungsschritte der Bilder wurden mit Hilfe der Statistical Parametric Mapping Software SPM8 (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London, UK; www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm) unter Verwendung der Toolbox von Christian Gaser in MATLABR2009b durchgeführt. Die folgende statistische Analyse erfolgte unter SPM8.

3.3.5.2 Normalisierung

Im ersten Schritt der Bildverarbeitung werden alle Gehirne in einen standardisierten Raum gebracht. Dieser Referenzraum besteht aus einem MNI Template des Montreal Neurological Institute aus 152 gesunden Kontrollen und nähert sich dem definierten anatomischen Raum nach Talairach und Tournoux von 1988 an [Brett et al. 2002]. Da Struktur und Anatomie der einzelnen Probandengehirne sehr individuell sind, ist es nötig, die einzelnen Aufnahmen einem Referenzbild anzupassen, ohne dass dabei lokale Unterschiede verloren gehen. Dieses Referenzbild wird als Template bezeichnet. Das Angleichen geschieht vollautomatisch durch entsprechende Rotation, Verschiebung und Ausrichtung der einzelnen Gehirne im Raum.

3.3.5.3 Segmentierung

Nachdem die Bilddaten standardisiert wurden, erfolgt eine Segmentierung in graue und weiße Substanz sowie Liquorraum. Die Bestimmung der unterschiedlichen Gewebstypen erfolgt über deren Grau- und Helligkeitswerte und auf Basis bereits vorhandenen Wissens über die räumliche Verteilung der einzelnen Gewebetypen bei

gesunden Kontrollen. Extrakranielle Gewebe wie Haut, Knochen, Dura und venöse Sinus werden ebenfalls erfasst und automatisch aus den Bildern entfernt.

3.3.5.4 Smoothing

Das Smoothing schließlich ist eine Art Glättung der Bilder, um Ungenauigkeiten auszugleichen, die während der Normalisierung auftreten können. Dabei wird sichergestellt, dass jeder Voxel eines Bildes den Durchschnittswert der Farbintensität von grauer und weißer Substanz aus seiner Umgebung beinhaltet. So erhöhen sich die Vergleichbarkeit der Bilder und die Validität der folgenden statistischen Auswertung. Die Glättung erfolgt mit Hilfe von Gauss'schen Kernen, deren jeweilige Größe festlegt, für welche Strukturänderung die folgende Analyse am sensibelsten ist. Am gebräuchlichsten sind 6-, 8-, 10- und 12mm FWHM-Kerne (full width at half maximum) [Ashburner und Friston 2000]. In dieser Arbeit erfolgte das Smoothing mit 12mm FWHM-Kernen.

3.3.5.5 Optimierte VBM-Protokoll

Lange Zeit wurde das Standard-Protokoll für VBM-Analysen verwendet, bei dem nach Normalisierung das entstandene Template segmentiert, geglättet und analysiert wurde. Dabei kam es häufig vor, dass pathologische Strukturen bei der Normalisierung fehlinterpretiert und fälschlicherweise der grauen oder weißen Substanz zugeordnet wurden oder dass größere Volumenunterschiede – beispielsweise bei atrophierten Hirnarealen – ausgeglichen wurden. So gingen schon während der ersten Verarbeitungsschritte wichtige Informationen verloren oder fehlinterpretiert in die Auswertung ein.

Um diese Fehlerquelle zu vermeiden, formulierten Good et al. 2001 ihr optimiertes Protokoll, das multiple Algorithmen, um unter anderem die Normalisierung und Segmentierung der T1-Bilder zu verbessern und den Einschluss von extrazerebralen Voxeln zu minimieren. Die nativen MR-Bilder werden zuerst in graue und weiße Substanz segmentiert und später erst normalisiert. Die segmentierten Bilder dienen dann als Templates und werden zurück auf die native Vorlage projiziert. Die so entstandenen spezifischeren Referenzbilder, auch Studien-spezifische Templates genannt, können nun zur Analyse der Probandendaten genutzt werden. Außerdem erfolgt ein zusätzlicher Vorverarbeitungsschritt – die Modulierung. Sie enthält das Zusammenführen der räumlich normalisierten Segmente in ihren relativen Volumina vor

und nach dem Eindrehen im stereotaktischen Raum. Ziel dabei ist es, die absoluten Volumina anstatt der relativen Gewebskonzentrationen der Hirnstrukturen zu vergleichen [Mechelli et al. 2005]. Auch auf diese Weise werden mögliche Fehler bei der Vorverarbeitung der Daten minimiert.

In der folgenden **Abbildung 3** sind das standardisierte und optimierte VBM-Protokoll noch einmal gegenüber gestellt.

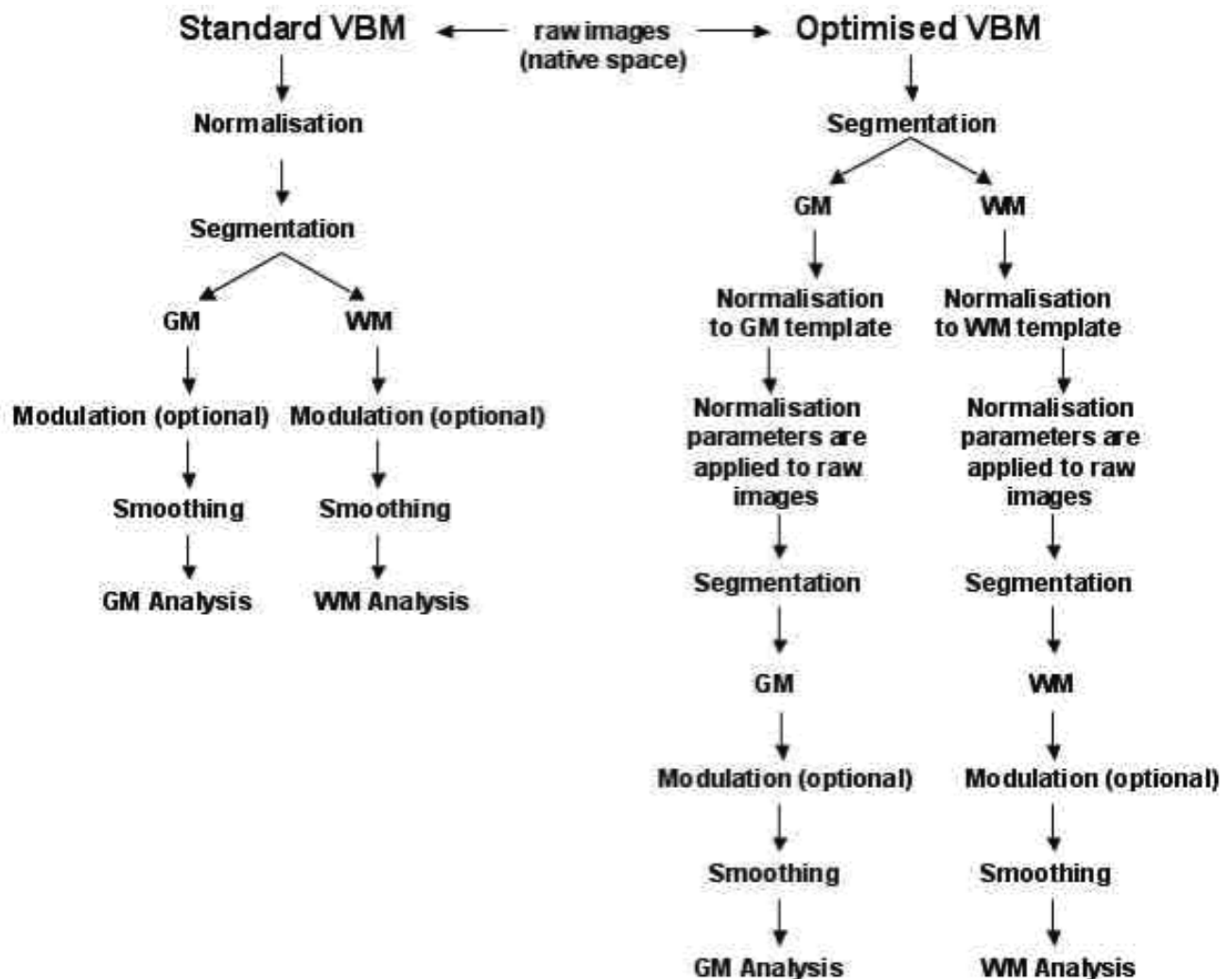


Abbildung 3: Einzelne Schritte der Vorverarbeitung zur Voxel-basierten Analyse von Bilddatensätzen. Gegenüberstellung des standardisierten und optimierten Protokolls.

GM = grey matter images, WM = white matter images.

Aus: *Voxel-based Morphometry of the Human Brain: Methods and Applications* [Mechelli et al. 2005]

3.3.5.6 Statistische Analyse

Die statistische Analyse der vorverarbeiteten Bilddaten auf regionale Volumenunterschiede erfolgte getrennt nach grauer und weißer Substanz mittels des allgemeinen linearen Modells in SPM8 [Ashburner und Friston 2000]. Dabei entstehen sogenannte statistisch parametrische Karten (statistical parametric maps = SPM), die die jeweils signifikanten Cluster einer Analyse angeben.

Es wurden statistische Gruppenvergleiche zwischen vorverarbeiteten MR-Daten der ALS-Patienten und gesunden Kontrollen mit dem „Two-sample t-test“ durchgeführt. Zusätzlich erfolgten Korrelationsanalysen (ANCOVA) mit der ALSFRS-R Total und ihren 4 Subscores, dem EuroQoL-5D mit seiner Visuellen Analogskala (VAS) und dem Lebensqualitätsindex (LQI), dem MMST, dem FAB, dem Subscore KöFu des SF-36 und der Erkrankungsdauer mit den normalisierten, segmentierten T1-Bildern der Patienten. Die Korrelationen wurden mittels multipler Regression durchgeführt.

Für alle statistischen Analysen wurde in erster Näherung ein unkorrigiertes Signifikanzniveau von $p < 0,05$ gewählt. Ergebnisse wurden akzeptiert, wenn die Voxel eine Clustergröße von 200 Voxeln oder größer – bezogen auf das gesamte Gehirn – aufwiesen. Für hierdurch identifizierte Hirnregionen wurden lokale Volumenkorrekturen durchgeführt. Diese so genannte „small volume correction“ (SVC) beschränkt sich auf ein „volume of interest“ (VOI) von $10 \times 10 \times 10\text{mm}$. Das Signifikanzniveau wurde auch hier auf $p < 0,05$ festgelegt.

Anschließend erfolgte die Zuordnung der signifikanten Cluster zu den entsprechenden Hirnregionen. Das geschah mit Hilfe des von Talairach und Tournoux 1988 entwickelten Talairach-Atlas, der anhand der drei Koordinaten des MNI-Raumes (x,y,z) die zugehörigen Hirnareale identifiziert.

4. Ergebnisse

Im Folgenden werden zuerst die Ergebnisse der erhobenen klinischen Scores besprochen. Anschließend erfolgt die Auswertung der durch Bildgebung erhobenen Daten.

4.1 Klinische Daten der Patienten

In der Patientengruppe nahmen 19 Männer (63%) und 11 Frauen (37%) an der Studie teil. Bei 22 Probanden (73%) traten erste Symptome im Bereich der Extremitäten (spinal) auf, bei den restlichen 8 Patienten (27%) war es ein bulbärer Beginn. Die durchschnittliche Krankheitsdauer vom Auftreten des Erstsymptoms bis zur MRT-Messung betrug 31,8 Monate (SD 42,8) von minimal 3 bis maximal 236 Monate. Dies wurde vor der Untersuchung von jedem Patienten gesondert erfragt und dokumentiert. Die Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Untersuchung in unterschiedlichen Stadien ihrer Erkrankung, was anhand der El-Escorial-Kriterien und der Punktzahlen in der ALSFRS-R ersichtlich ist. Durchschnittlich ergaben sich 36,1 Punkte bei der ALSFRS-R (SD 7,2). Bei den El-Escorial-Kriterien entstand folgende Verteilung: 6,6% vermutlich, 10% möglich, 36,7% wahrscheinlich, 16,7% labor gestützt wahrscheinlich, 30% gesichert. Die Kriterien wurden den Patientenakten entnommen.

Tabelle 2 gibt eine Übersicht über die klinischen Daten der ALS-Patienten.

Pat.	Alter (Jahre)	Geschl.	Erkrankungs- Beginn (Lokalisation)	Erst- symptom bis Zeit- punkt MRT (Monate)	EL Escorial zum Zeitpunkt MRT	ALSFRS zum Zeitpunkt MRT (Punkte)
1	70,3	W	Spinal	22	vermutlich	41
2	43,8	M	Bulbär	29	wahrscheinlich	44
3	39,9	M	Spinal	8	gesichert	41
4	70,2	M	Spinal	42	gesichert	26
5	58,9	M	Spinal	32	lab. gest. wahrsch.	44
6	71,9	W	Spinal	17	möglich	27
7	63,0	M	Spinal	59	gesichert	35
8	63,1	M	Spinal	17	gesichert	35
9	74,0	W	Bulbär	20	wahrscheinlich	36
10	40,3	M	Spinal	236	gesichert	16
11	66,3	W	Spinal	28	gesichert	42
12	63,0	W	Bulbär	8	lab. gest. wahrsch.	42
13	66,3	M	Spinal	19	wahrscheinlich	36
14	68,2	M	Spinal	17	vermutlich	40
15	55,1	M	Bulbär	83	lab. gest. wahrsch.	43
16	65,6	M	Spinal	23	wahrscheinlich	42
17	59,7	M	Spinal	16	wahrscheinlich	38
18	48,5	W	Spinal	28	gesichert	31
19	41,2	M	Spinal	16	wahrscheinlich	44
20	51,9	W	Bulbär	3	möglich	47
21	69,0	W	Bulbär	16	gesichert	28
22	73,3	M	Spinal	8	möglich	36
23	73,0	M	Spinal	11	wahrscheinlich	34
24	66,6	M	Bulbär	36	wahrscheinlich	26
25	43,4	M	Spinal	7	wahrscheinlich	40
26	66,0	W	Spinal	56	gesichert	31
27	78,8	W	Bulbär	17	lab. gest. wahrsch.	41
28	69,9	M	Spinal	15	lab. gest. wahrsch.	33
29	65,3	W	Spinal	7	wahrscheinlich	37
30	76,9	M	Spinal	59	wahrscheinlich	26
MW	62,5	W=11	B=8	31,8		36,1
n	30	M=19	S=22	30		30
SD	12,0			42,8		7,2

Tabelle 2: Alter, Geschlecht, Lokalisation des Erstsymptoms, Erkrankungsdauer, El-Escorial und ALSFRS-R der ALS-Patienten zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung

4.2 Ergebnisse der erhobenen klinischen Scores

Zur besseren Einschätzung des momentanen physischen und psychischen Zustandes der Patienten wurden am Tag bzw. zeitnah zur MRT-Untersuchung 5 klinische Scores erhoben. **Tabelle 3** gibt einen Überblick über die Ergebnisse des Mini Mental Status Test, der Frontal Assessment Battery und des EuroQoL-5D. Sie werden im folgenden kurz geschildert.

Patient	MMST Total zum Zeitpunkt MRT (Punkte)	FAB Total zum Zeitpunkt MRT (Punkte)	EuroQoL-5D	
			Selbsteinschätzung der Lebensqualität (Prozent)	EQ-5D errechnete Lebensqualität
1	30	18	50	66,8
2	30	18	80	58,7
3	29	18	70	58,7
4	21		30	14,9
5	29	10	95	88
6			50	50,1
7	29		27	13,1
8	27	15	50	42,7
9	30	18	50	66,8
10	24		15	14,9
11	30	18	65	37,6
12	29	18	60	75
13	29	17	50	37,6
14	30		30	5,7
15	30		85	100
16	28	16	65	60
17	30	17	20	27,3
18	30		50	13,1
19	29	17	60	58,7
20	30		90	100
21	24	13	30	42,7
22	27	17	50	60
23	29	18	20	13,1
24	30	17	10	5,7
25	30	18	40	50,1
26	28		0	14,9
27	30	18	70	42,7
28	30	18	45	5,7
29	30	18	35	50,1
30	30	18	5	42,7
MW	28,7	16,9	46,6	44,1
n	29	21	30	30
SD	2,0	2,0	25,0	27,3

Tabelle 3: MMST, FAB und EuroQoL-5D mit Mittelwerten (MW) und Standardabweichungen (SD)

4.2.1 Mini Mental Status Test (MMST)

Der Mini Mental Status Test wurde bei unseren Patienten zum Ausschluss einer Demenz durchgeführt. 29 der 30 ALS-Patienten konnten an der Auswertung teilnehmen. Bei einem Probanden erschwerten schwache Lähmungen der Hände und Arme die Auswertung, sodass der Test hier nicht aussagekräftig gewesen wäre. Bei 26 der 29 getesteten Patienten konnte eine Demenz ausgeschlossen werden (Punkte >25), nur 3 Patienten zeigten leichte Anzeichen einer demenziellen Erkrankung mit Punktwerten von 21 und 24 Punkten. Durchschnittlich erreichten die ALS-Patienten 28,7 Punkte (SD 2,0).

4.2.2 Frontal Assessment Battery (FAB)

Auch die Frontal Assessment Battery dient der Einschätzung der kognitiven Leistungen – besonders denen des Frontalhirns. Da auch hier eine gewisse Kooperationsfähigkeit des Patienten wichtig ist, konnten nicht alle Studien-Patienten an der Auswertung teilnehmen. Die untersuchten 21 ALS-Patienten erreichen im Mittel 16,9 der maximal 18 möglichen Punkte (SD 2,0). So konnte eine frontale kognitive Beeinträchtigung weitestgehend ausgeschlossen werden.

4.2.3 EuroQoL-5D

Der EuroQoL-5D ist ein einfacher, standardisierter Fragebogen, der den Gesundheitszustand in 5 Dimensionen (Mobilität, Selbstständigkeit, Ausführen alltäglicher Handlungen, Schmerzen und Angst/Depression) sowie einer visuellen Analogskala (0-100%) widerspiegelt. Aus den Ergebnissen wird die Lebensqualität der Probanden errechnet, die ebenfalls zwischen 0 und 100% angegeben wird. **Tabelle 3** zeigt sowohl die Selbsteinschätzung, als auch die errechnete Lebensqualität der Studien-Patienten. Durchschnittlich schätzten sie ihre Lebensqualität bei 46,6% (SD 25,0) ein. Errechnet wurde eine durchschnittliche Lebensqualität von 44,1% (SD 27,3). Die folgenden Diagramme stellen die Antwortverteilung des EQ-5D bei ALS-Patienten und gesunden Kontrollen gegenüber.

4.2.3.1 ALS-Patienten

Deutlich wird, dass ALS-Patienten vor allem in der Selbstständigkeit und bei der Ausführung alltäglicher Handlungen stark beeinträchtigt sind. Schmerzen werden dagegen seltener angegeben. Die Einschränkung der Mobilität wird von den Patienten als maximal „mäßig“ eingeordnet.

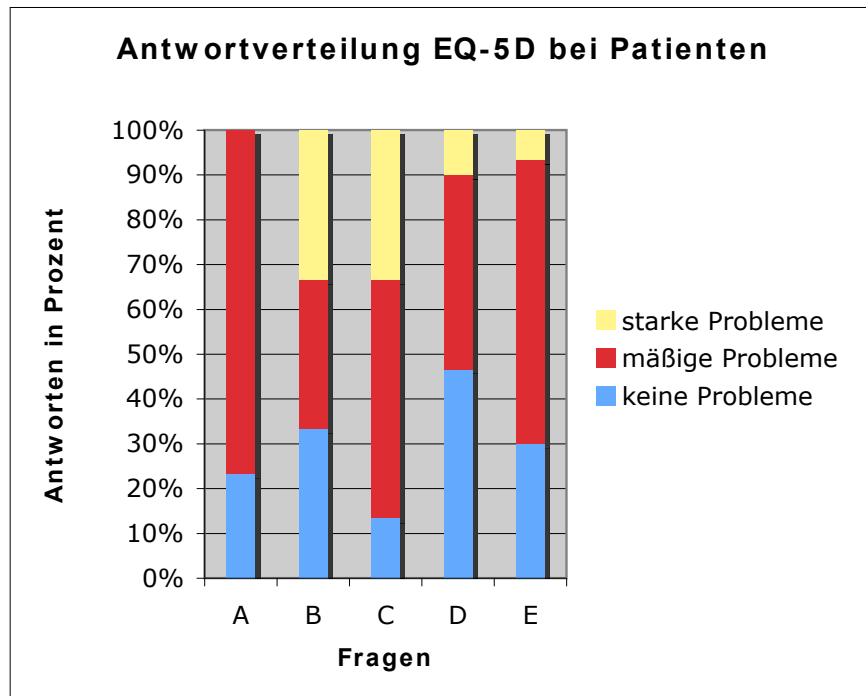


Diagramm 1: Antwortverteilung des EQ-5D bei ALS-Patienten

4.2.3.2 Gesunde Kontrollen

Nur wenige gesunde Probanden geben mäßige Schmerzen und Ängste oder Depressionen an. Einschränkungen in alltäglichen Handlungen oder der Selbstständigkeit, wie bei den ALS-Patienten, bestehen hier nicht.

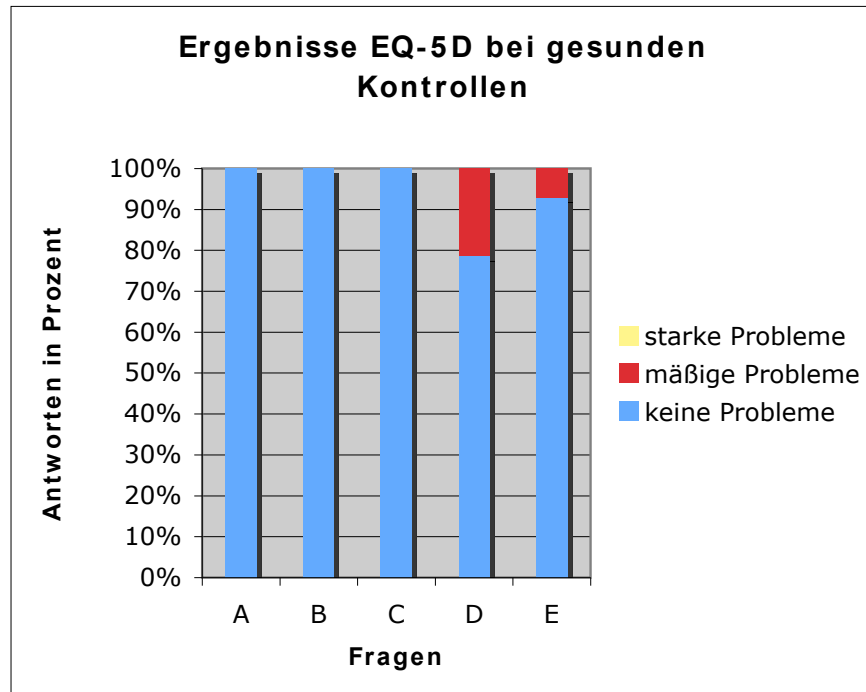


Diagramm 2: Antwortverteilung des EQ-5D bei gesunden Kontrollen

4.2.4 ALS-Functional Rating Scale (ALSFRS-R)

Die Erhebung der ALS-Functional Rating Scale zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung erfolgte zur Objektivierung des aktuellen Krankheitszustandes der Patienten. Außerdem lagen in den Patientenakten weitere ALSFRS-Fragebögen vor. Daraus konnten die folgenden Daten erhoben werden.

4.2.4.1 Auswertung im Verlauf

In **Diagramm 3** ist der zeitliche Verlauf der ALSFRS-R-Werte einiger ALS-Studienpatienten ab 21 Monaten vor und bis 21 Monate nach der MRT-Messung dargestellt. Der Zeitraum, in dem die Punktwerte abnehmen, ist bei den einzelnen Patienten sehr variabel. Ebenso das Ausmaß des Punktabfalls. Der durchschnittliche Punktwert zum Zeitpunkt der MRT-Messung beträgt 36,1 (SD 7,2). Bei den fehlenden Patienten lagen keine ausreichenden Daten zur Verlaufsdarstellung vor.

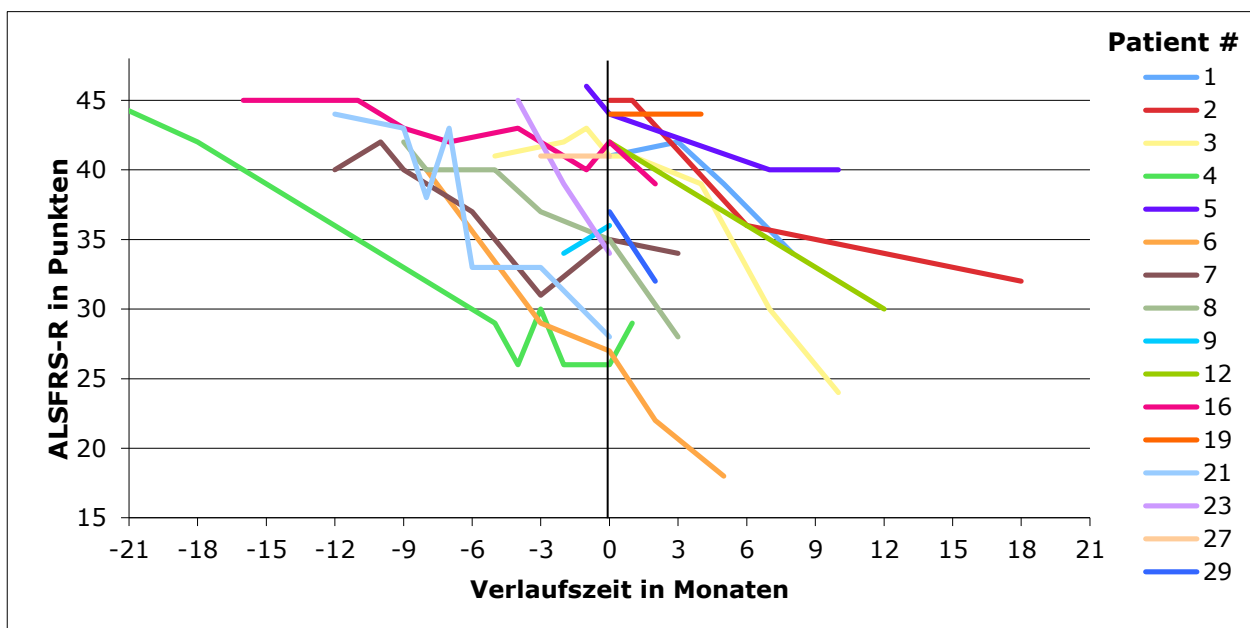


Diagramm 3: Änderung der ALSFRS-R-Ergebnisse im Verlauf und zum Zeitpunkt der MRT-Messung (Zeitpunkt 0)

4.2.4.2 Progressionsrate

Tabelle 4 zeigt die Progressionsrate einzelner ALS-Patienten zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung [PR/Monate(t_0)] aus den Daten der letzten ALSFRS vor und am Tag der MR-Aufnahmen sowie gemittelt über den gesamten Krankheitsverlauf [PR/Monate(t_{gesamt})]. Im Mittel verschlechterten sich die Patienten pro Monat um 1,0 Punkte (SD 0,8).

Patient	ALSFRS-R Progression (PR/Monate(t_0))	ALSFRS-R Progression (PR/Monate(t_{gesamt}))
1		0,9
2		0,7
3	2,0	1,2
4	0,0	0,8
5	2,0	0,5
6	0,7	1,7
7	1,3	0,6
8	0,7	1,0
12		1,0
16	1,5	0,3
19		0,0
21	1,7	1,4
23	2,5	2,8
27	0,0	0,0
29		2,5
MW	1,2	1,0
n	10	15
SD	1,0	0,8

Tabelle 4: ALSFRS-R Progressions-Raten, Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD)

4.2.5 Short Form 36 (SF-36)

Der SF-36 ist ein international häufig verwendeter Fragebogen, der aus 36 Fragen besteht und die Ergebnisse in 8 spezifischen Domänen in physische und mentale Scores einordnet. Maximal können dabei 100 Punkte erreicht werden. Niedrige Punktwerte sprechen für eine Beeinträchtigung des Gesundheitszustandes.

Die Auswertung des erhobenen SF-36 erfolgte alters- und geschlechtsunabhängig.

Analog den Ergebnissen des EuroQoL-5D fühlen sich die Patienten in ihrer körperlichen Funktionsfähigkeit am stärksten eingeschränkt (KöFu 24,5 Punkte mit SD 12,6 und KöRo 29,7 Punkte mit SD 11,0). Schmerzen stehen auch hier mehr im Hintergrund (Schm 47,5 mit SD 8,5). (**Tabelle 5**)

Tabelle 5: Die 8 Dimensionen des Short Form 36 (alters- und geschlechtsunabhängig) mit

Pat.	KöFu	KöRo	Schm	AGes	Vita	SoFu	EmRo	Psych
1	18,0	23,6	43,8	36,1	37,4	35,7	14,7	34,2
2	54,2	47,3	51,8	49,5	59,1	49,3	40,8	58,6
3	24,8	23,6	43,8	28,6	26,6	42,5	40,8	41,5
4	11,2	23,6	54,0	31,1	32,0	22,1	14,7	36,6
5	20,3	39,4	39,7	41,0	42,8	42,5	53,8	51,3
6	24,8	55,1	54,0	49,5	64,5	56,1	53,8	65,9
7	24,8	23,6	28,8	23,7	26,6	15,3	53,8	29,3
8	31,6	23,6	54,0	23,7	23,9	56,1	14,7	31,8
9	24,8	23,6	54,0	26,2	40,1	1,8	53,8	22,0
10	11,2	23,6	43,8	23,7	23,9	42,5	27,7	34,2
11				28,6				
12	33,8	55,1	39,7	37,1	56,4	42,5	53,8	53,7
13								
14	24,8	23,6	54,0	28,6	29,3	15,3	53,8	34,2
15	54,2	55,1	54,0	43,5	50,9	28,9	53,8	63,5
16	45,2	23,6	54,0	28,6	37,4	49,3	53,8	48,9
17	13,5	23,6	32,4	26,2	37,4	42,5	14,7	31,8
18	11,2	31,5	47,4	28,6	37,4	42,5	53,8	48,9
19	27,1	23,6	32,4	36,1	40,1	28,9	14,7	36,6
20								
21	22,5	31,5	54,0	38,6	48,2	28,9	27,7	36,6
22	15,7	39,4	54,0	28,6	59,1	56,1	53,8	48,9
23	27,1	23,6	51,8	28,6	34,7	28,9	53,8	46,4
24	24,8	23,6	29,2	18,7	21,2	56,1	53,8	34,2
25	27,1	23,6	50,3	36,1	40,1	56,1	53,8	46,4
26	11,2	23,6	54,0	28,6	37,4	8,6	14,7	36,6
27	42,9	23,6	48,1	31,1	34,7	22,1	27,7	39,1
28	11,2	23,6	54,0	28,6	23,9	1,8	14,7	26,9
29	11,2	23,6	51,8	43,5	50,9	8,6	53,8	44,0
30	13,5	23,6	54,0	31,1	40,1	56,1	53,8	39,1
MW	24,5	29,7	47,5	32,3	39,1	35,1	39,8	41,5
n	27	27	27	28	27	27	27	27
SD	12,6	11,0	8,5	7,8	11,9	17,8	17,3	10,9

Mittelwerten (MW) und Standardabweichungen (SD)

KöFu = körperliche Funktionsfähigkeit, KöRo = körperliches Rollenverhalten, Schm = Schmerzen, AGes = allgemeiner Gesundheitszustand, Vita = Vitalität und körperliche Energie, SoFu = soziale Funktionsfähigkeit, EmRo = emotionales Rollenverhalten, Psych = psychische Funktionsfähigkeit

4.3 Ergebnisse der Voxel-basierten Morphometrie

Sowohl vor als auch nach der VBM-Vorverarbeitung der T1-3D-Bilddatensätze erfolgte eine makroskopische Inspektion der Bilder, wobei keine pathologischen Veränderungen oder offensichtliche Hirnsubstanzminderungen auffielen. Deshalb konnten alle Daten der Probanden einer statistischen Analyse nach dem VBM-Protokoll unterzogen werden. Die Ergebnisse werden im folgenden getrennt nach grauer und weißer Substanz besprochen. Bei den Ergebnissen der grauen Substanz stehen die Brodmann-Areale (BA) hinter den jeweiligen Hirnregionen. Signifikante Cluster nach „small volume correction“ (SVC) sind entsprechend gekennzeichnet (*).

4.3.1 Graue Substanz

4.3.1.1 Gruppenvergleich ALS-Patienten versus gesunde Kontrollen

Der Vergleich der ALS-Patienten mit den gesunden Kontrollen ergab bei den Patienten eine signifikante Volumenabnahme im Bereich der grauen Substanz in folgenden Hirnarealen: Gyrus frontalis medius beidseits (BA 9) (links: $p = 0,006$; rechts: $p < 0,001$), Gyrus temporalis superior links (BA 22) ($p = 0,001$) und Nucleus ventralis lateralis des rechten Thalamus ($p = 0,025$). (siehe **Tabelle 6** und **Abbildung 3** unten)

Hirnareal (Brodmann-Areal)	x	y	z	T-Wert	p-Wert
Gyrus frontalis medius links (BA 9)	-50	32	34	2,59	0,006
Gyrus temporalis superior links (BA 22)	-62	-33	12	3,32	0,001
Gyrus frontalis medius rechts	2	51	4	5,23	<0,001
Thalamus Ncl. ventralis lateralis rechts	12	-12	7	1,99	0,025

Tabelle 6: Vergleich Patienten versus gesunde Kontrollen (Volumenabnahme im Bereich der grauen Substanz), Koordinaten (x,y,z) nach Talairach und Tournoux

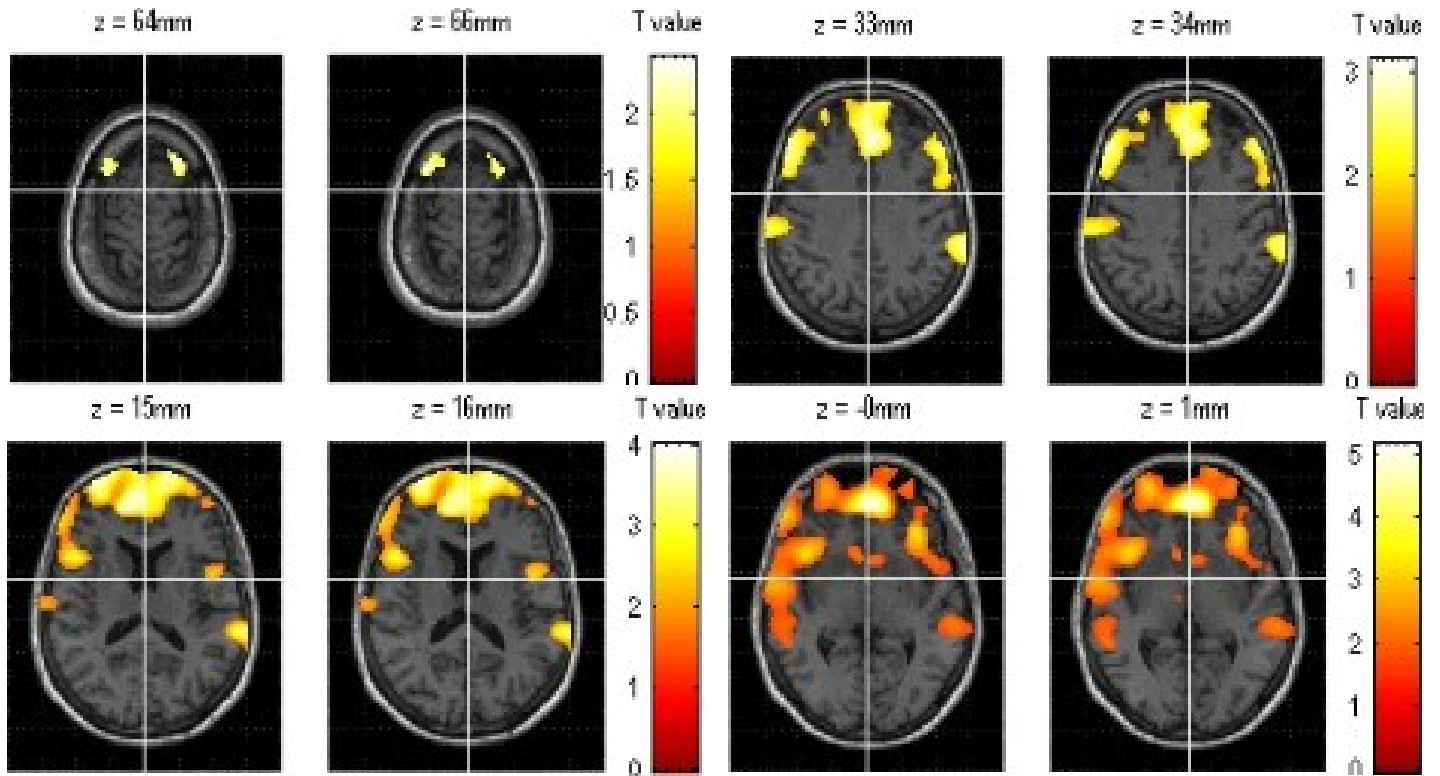


Abbildung 3: Clusterverteilung ($p < 0,05$; unkorrigiert) der Volumenminderung im Bereich der grauen Substanz bei ALS-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Die Darstellung erfolgt in Projektion auf ausgewählte axiale Schichten einer T1w-Aufnahme. Die Zahlen über den Bildern geben die Schnitthöhe in der z-Ebene an (Koordinaten nach Talairach und Tournoux, $z=0$ auf Höhe der AC-PC-Linie). Die Farbbalken zeigen die T-Werte in farblicher Kodierung.

Im rechten Cuneus (BA 18) zeigte sich bei den ALS-Patienten dagegen eine Volumenzunahme der grauen Substanz (siehe **Tabelle 7** und **Abbildung 4** unten):

Hirnareal (Brodmann-Areal)	x	y	z	T-Wert	p-Wert
Cuneus rechts (BA 18)	11	-102	10	4,96	<0,001

Tabelle 7: Vergleich Patienten versus gesunde Kontrollen (Volumenzunahme im Bereich der grauen Substanz bei ALS-Patienten), Koordinaten (x,y,z) nach Talairach und Tournoux

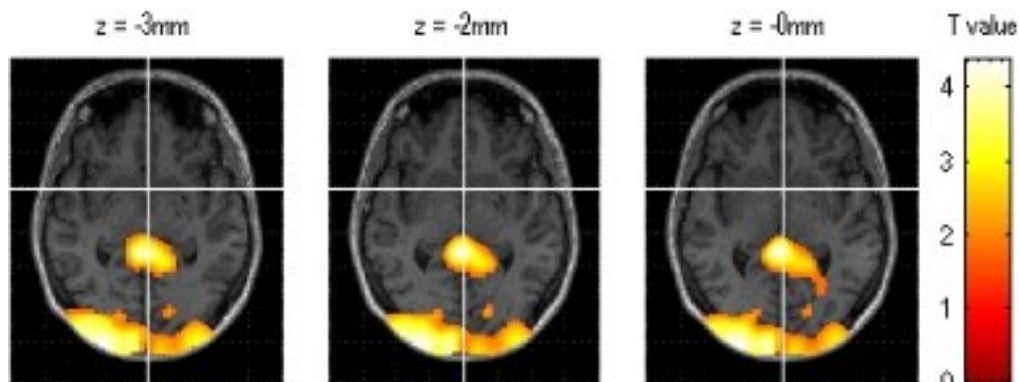


Abbildung 4: Volumenzunahme im Bereich des rechten Cuneus bei ALS-Patienten. Die Bildmodalitäten entsprechen denen der Abbildung 3.

4.3.1.2 Korrelation mit der ALS-Functional Rating Scale

Bei der Korrelation mit der ALS-Functional Rating Scale in revidierter Form zeigte sich nach SVC eine signifikante Volumenabnahme im Bereich der grauen Substanz in den folgenden Hirnbereichen: Gyrus frontalis medius beidseits (BA 10 und 11) (links: $p = 0,001$; rechts: $p = 0,009$), Gyrus parahippocampalis beidseits (BA 27 und 28) (links: $p = 0,002$; rechts: $p = 0,001$), Gyrus cinguli links (BA 31) ($p < 0,001$) sowie explizit im anterioren Cingulum links (BA 32) ($p < 0,001$), thalamischer Pulvinar links ($p = 0,016$), Gyrus orbitalis links (BA 11) ($p = 0,003$), Gyrus rectus links (BA 11) ($p = 0,008$), Amygdala rechts ($p = 0,001$), Uncus rechts (BA 36) ($p = 0,001$), Nucleus dorsalis medius und Nucleus lateralis posterior des rechten Thalamus ($p = 0,001$) sowie im rechten Thalamus ($p = 0,001$). (siehe **Tabelle 12** im Anhang 7.8.1 und **Abbildung 5**)

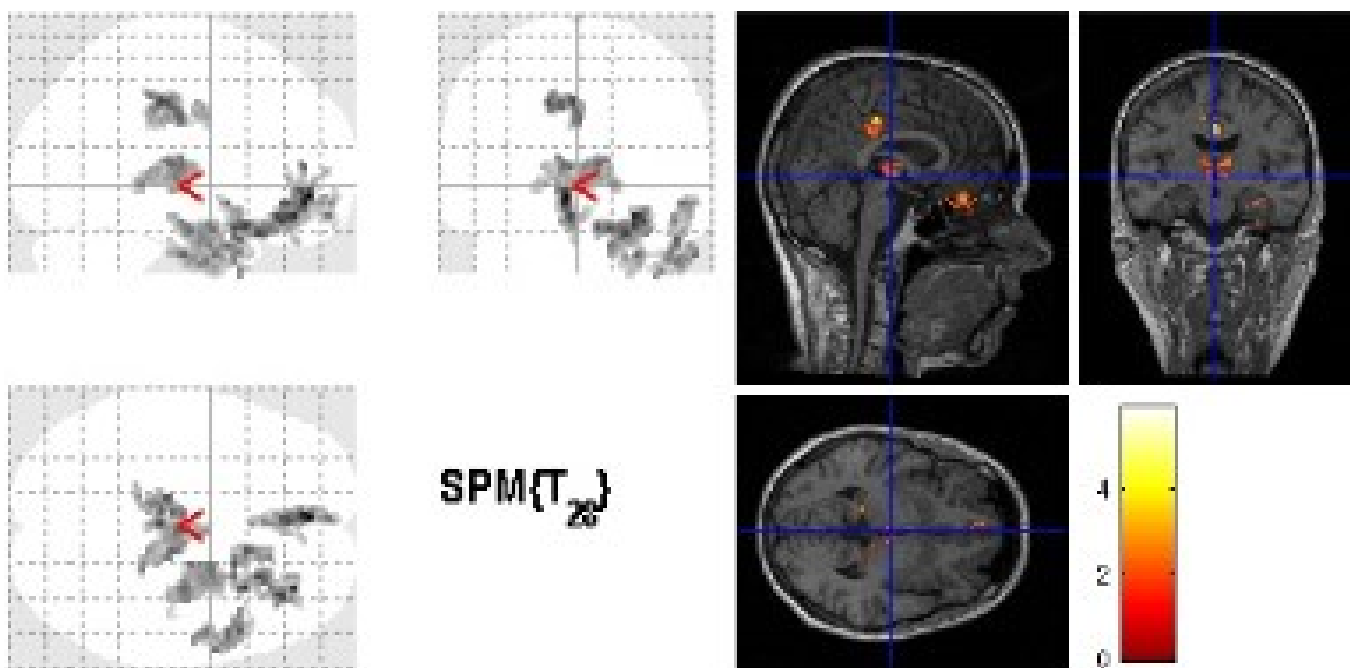


Abbildung 5: Cluster ($p < 0,05$; unkorrigiert) der positiven Korrelationsanalyse zwischen einer Volumenminderung im Bereich der grauen Substanz bei ALS-Patienten und der ALSFRS-R Total (links: Glass Brain-Darstellung, rechts: Overlay auf eine T1w-Aufnahme). Signifikante Veränderungen entsprechen den unter 3.3.1.2 genannten Hirnregionen. Der Farbbalken zeigt die T-Werte in farblicher Kodierung.

Die 12 Fragen der ALSFRS-R können noch einmal in 4 Subscores unterteilt werden. Frage 1-3 beinhaltet Aussagen zur bulbären Symptomatik, Frage 4-6 behandelt Inhalte zur Einschränkung der oberen Extremität, Frage 7-9 beschäftigt sich mit Einschränkungen der unteren Extremität und Frage 10-12 beinhaltet Aussagen über das Ausmaß einer respiratorischen Insuffizienz. **Tabelle 8** zeigt die Verteilung der signifikanten Cluster der jeweils positiven Korrelation der ALSFRS-R Subscores mit einer Volumenminderung im Bereich der grauen Substanz nach SVC:

Signifikante Hirnareale (ALSFRS-R Total)	Bulbäre Symptome	Obere Extremität	Untere Extremität	Respirator. Insuffizienz
Gyrus frontalis medius links (BA 10)	x	x		
Gyrus frontalis medius links (BA 11)	x	x		
Gyrus cinguli links (BA 31)		x		
Gyrus cinguli (anterior) links (BA 32)	x	x		
Gyrus parahippocampalis links (BA 27)			x	
Thalamus Pulvinar links			x	
Gyrus orbitalis links (BA 11)		x		
Gyrus rectus links (BA 11)		x		
Gyrus frontalis medius rechts (BA 11)		x		
Gyrus parahippocampalis rechts (BA 28)		x		
Amygdala rechts		x		
Uncus rechts		x		
Thalamus Nucl. dorsalis medius rechts		x		
Thalamus Nucl. lateralis posterius rechts				
Thalamus rechts				

Tabelle 8: Die 4 Subscores des ALSFRS-R und Clusterverteilung der positiven Korrelationen

Außerdem ergaben sich für die Subscores weitere signifikante Cluster in folgenden Regionen:

„Obere Extremität“: Gyrus frontalis medius links (BA 25), Gyrus cinguli rechts (BA 31), Caput nuclei caudati rechts und thalamischer Pulvinar rechts. „Untere Extremität“: thalamischer Pulvinar rechts. „Respiratorische Insuffizienz“: Gyrus temporalis superior rechts (BA 38) und Gyrus temporalis medius rechts (BA 21). (**Tabellen 13 – 16** in Anhang 7.8.1)

4.3.1.3 Korrelation mit dem EuroQoL-5D

Bei der Korrelationsanalyse mit dem EuroQoL-5D wurden zum einen die Ergebnisse der von den Patienten selbst eingeschätzten Visuellen Analogskala (VAS), zum anderen der durch den gesamten Fragebogen errechnete Lebensqualitätsindex (LQI) untersucht. Bei der Korrelation der VAS mit Veränderungen der grauen Substanz konnten keine signifikanten Ergebnisse nachgewiesen werden. Dagegen korrelierte der Lebensqualitätsindex positiv mit einer Volumenminderung der grauen Substanz im

Gyrus cinguli beidseits (BA 31) (links: $p = 0,004$ nach SVC; rechts: $p = 0,005$ nach SVC) und explizit im posterioren Cingulum rechts (BA 23) ($p = 0,002$ nach SVC). (siehe **Tabelle 17** im Anhang 7.8.1)

4.3.1.4 Korrelation mit dem Mini Mental Status Test

Die Ergebnisse des Mini Mental Status Test korrelierten positiv mit der Volumenabnahme im Bereich der grauen Substanz in nachfolgenden Arealen (nach SVC): Gyrus parahippocampalis beidseits (BA 36 und 28) (links: $p < 0,001$; rechts: $p = 0,014$), Gyrus temporalis superior links (BA 38) ($p < 0,001$), Gyrus temporalis medius links (BA 21 und 22) ($p < 0,001$), Amygdala links ($p < 0,001$), Gyrus fusiformis rechts ($p = 0,001$), Uncus rechts (BA 36) ($p < 0,001$), Claustrum rechts ($p < 0,001$), Lobus insularis rechts ($p = 0,004$) sowie im rechten Thalamus ($p < 0,001$) mit Nucleus dorsalis medius ($p = 0,001$) und Pulvinar ($p < 0,001$). (siehe **Tabelle 18** im Anhang 7.8.1)

4.3.1.5 Korrelation mit der Frontal Assessment Battery

Die Ergebnisse einer positiven Korrelation mit der Frontal Assessment Battery beschränken sich nach SVC auf den rechten Gyrus cinguli (BA 32) ($p = 0,001$) und dort besonders auf das anteriore Cingulum ($p = 0,001$). (siehe **Tabelle 19** im Anhang 7.8.1)

4.3.1.6 Korrelation mit dem Short Form 36

Auch der SF-36-Subscore für körperliche Funktionsfähigkeit korrelierte positiv mit einer Volumenabnahme der grauen Substanz im linken Thalamus ($p = 0,002$ nach SVC) sowie dem thalamischen Pulvinar links ($p < 0,001$ nach SVC). (siehe **Tabelle 20** im Anhang 7.8.1)

4.3.1.7 Korrelation mit der Erkrankungsdauer

Im Gyrus parahippocampalis beidseits (BA 28, 34, 35, 36 und 37) (links: $p < 0,001$; rechts: $p = 0,001$), im Gyrus fusiformis links (BA 37) ($p < 0,001$) und in der rechten Amygdala ($p = 0,005$) korrelierte nach SVC eine Volumenabnahme der grauen Hirnsubstanz mit der Erkrankungsdauer der Patienten. (siehe **Tabelle 21** im Anhang 7.8.1)

4.3.2 Weiße Substanz

4.3.2.1 Gruppenvergleich ALS-Patienten versus gesunde Kontrollen

Beim Vergleich der ALS-Patienten mit den gesunden Kontrollen zeigten sich signifikante Volumenminderungen im Bereich der weißen Substanz in folgenden Hirnarealen: Lobus occipitalis subgyral links ($p = 0,005$), Precuneus links ($p = 0,008$ nach SVC), anteriores Cingulum links ($p = 0,002$), Lobus frontalis subgyral links ($p = 0,006$), Gyrus frontalis superior rechts ($p = 0,014$) und Gyrus frontalis medius rechts ($p = 0,007$). (siehe **Tabelle 9** und **Abbildung 6** unten)

Hirnareal	x	y	z	T-Wert	p-Wert
Lobus frontalis, subgyral links	-17	27	30	2,63	0,006
Precuneus links*	-30	-67	34	2,46	0,008
Gyrus cinguli (anterior) links	-14	38	9	3,03	0,002
Lobus occipitalis, subgyral links	-29	-76	33	2,64	0,005
Gyrus frontalis superior rechts	23	50	10	2,24	0,014
Gyrus frontalis medius rechts	12	47	4	2,53	0,007

Tabelle 9: Vergleich Patienten versus gesunde Kontrollen (Volumenabnahme im Bereich der weißen Substanz bei ALS-Patienten), Koordinaten (x,y,z) nach Talairach und Tournoux

* nach small volume correction

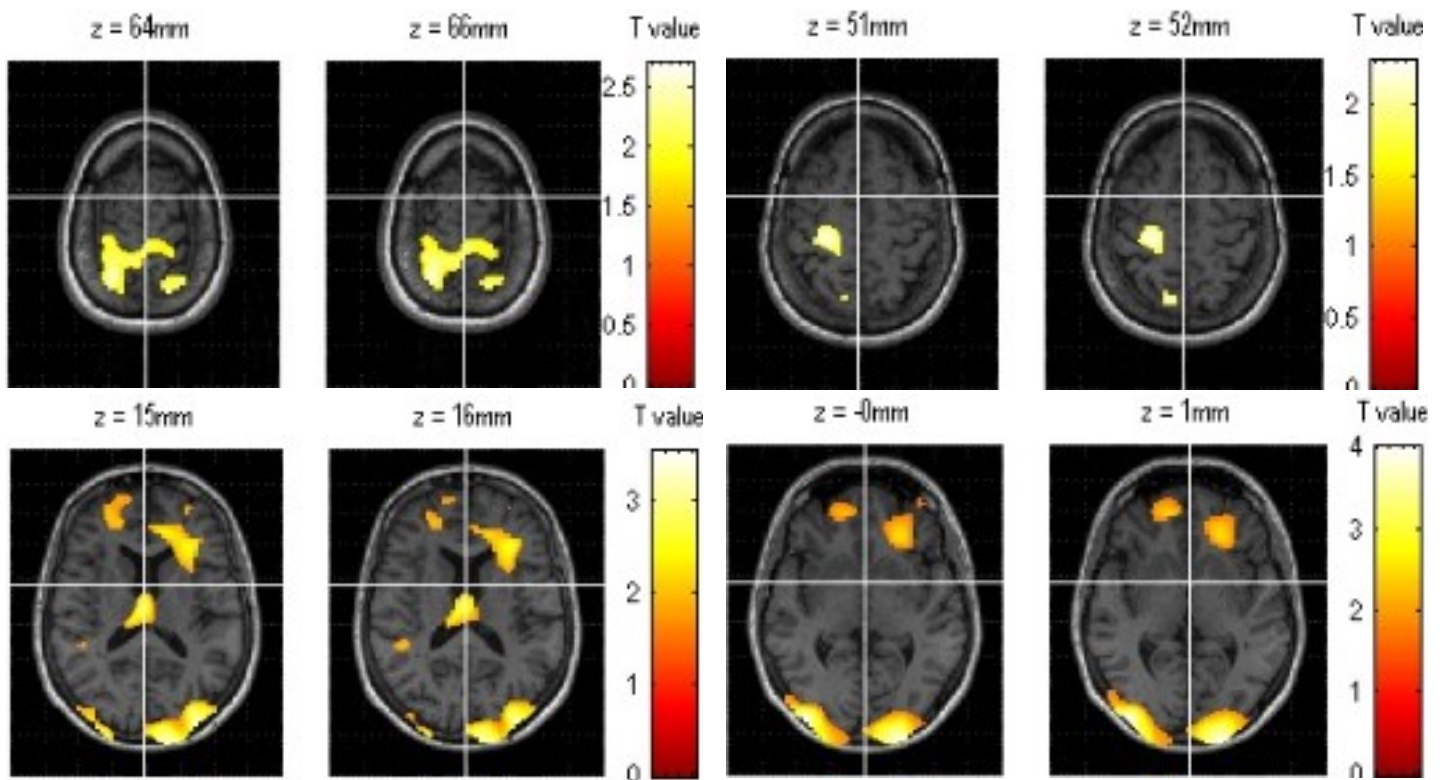


Abbildung 6: Clusterverteilung ($p < 0,05$; unkorrigiert) der Volumenminderung im Bereich der weißen Substanz bei ALS-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Die Darstellung erfolgt in Projektion auf ausgewählte axiale Schichten einer T1w-Aufnahme. Die Zahlen über den Bildern geben die Schnitthöhe in der z-Ebene an (Koordinaten nach Talairach und Tournoux, $z=0$ auf Höhe der AC-PC-Linie). Die Farbbalken zeigen die T-Werte in farblicher Kodierung.

Weiterhin ergab sich in folgenden Hirnarealen eine signifikante Volumenvermehrung im Bereich der weißen Substanz bei ALS-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen: Gyrus frontalis medius links ($p = 0,008$), Medulla oblongata links ($p = 0,007$), Gyrus frontalis inferior rechts ($p = 0,014$), Lobulus parietalis inferior rechts ($p = 0,007$), Lobus temporalis subgyral rechts ($p = 0,016$) und Gyrus temporalis superior rechts ($p = 0,017$). (siehe **Tabelle 10** und **Abbildung 7** unten)

Hirnareal	x	y	z	T-Wert	p-Wert
Medulla oblongata links	-2	-48	-39	2,56	0,007
Gyrus frontalis medius links	-27	0	51	2,49	0,008
Gyrus frontalis medius links*	-36	2	48	2,24	0,014
Gyrus frontalis inferior rechts	38	21	-9	2,25	0,014
Gyrus frontalis inferior rechts*	33	27	-15	2,18	0,015
Lobulus parietalis inferior rechts	33	-46	45	2,53	0,007
Gyrus temporalis superior rechts	51	15	-21	2,17	0,017
Lobus temporalis, subgyral rechts	21	-61	19	2,21	0,016

Tabelle 10: Vergleich Patienten versus gesunde Kontrollen (Volumenzunahme der weißen Substanz bei ALS-Patienten), Koordinaten (x,y,z) nach Talairach und Tournoux

* nach small volume correction

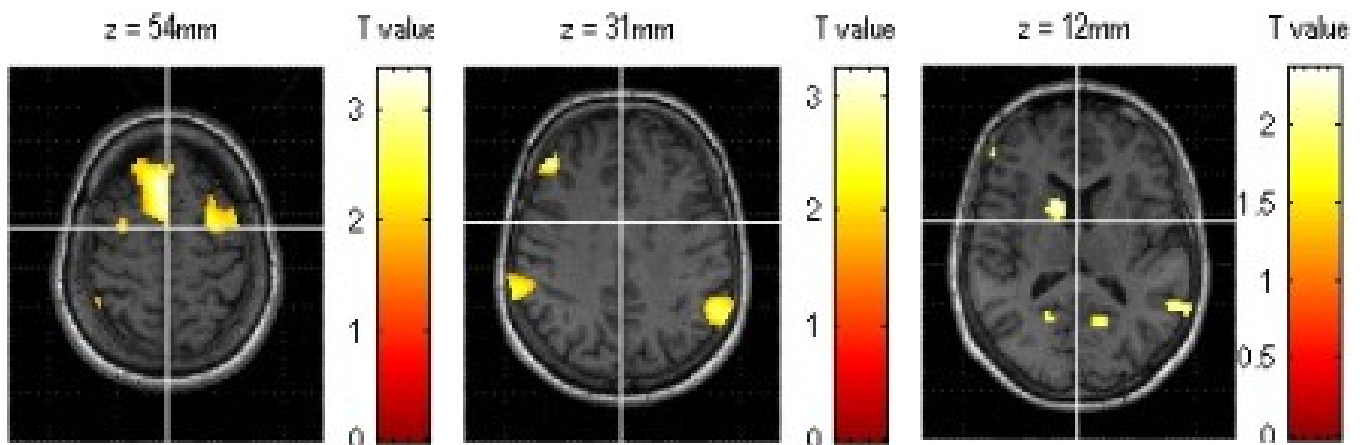


Abbildung 7: Ausgewählte Clusterverteilung der Volumenzunahme der weißen Substanz bei ALS-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Die Bildmodalitäten entsprechen denen der Abbildung 6.

4.3.2.2 Korrelation mit der ALS-Functional Rating Scale

Bei der Korrelationsanalyse mit der ALS-Functional Rating Scale in revidierter Form ergab sich eine positive Korrelation mit der Volumenabnahme im Bereich der weißen Substanz in folgenden Hirnbereichen nach SVC: Lobus frontalis Lobulus paracentralis beidseits (links: $p = 0,001$; rechts: $P < 0,001$), Lobus frontalis subgyral beidseits ($p < 0,001$), Gyrus praecentralis beidseits (links: $p = 0,001$; rechts: $p < 0,001$), Lobus parietalis subgyral beidseits (links: $p = 0,001$; rechts: $p = 0,010$), Precuneus beidseits (links: $p = 0,019$; rechts: $p = 0,002$), Medulla oblongata beidseits (links: $p = 0,001$; rechts: $p = 0,004$), Lobus temporalis subgyral beidseits ($p < 0,001$), Gyrus frontalis medius links ($p = 0,002$), Lobus occipitalis subgyral links ($p = 0,033$), Limbisches System links ($p = 0,043$), Gyrus postcentralis rechts ($p = 0,001$), Gyrus temporalis medius rechts ($p = 0,002$) und Gyrus fusiformis rechts ($p < 0,001$). (siehe **Tabelle 23** im Anhang 7.8.2 und **Abbildung 8** unten)

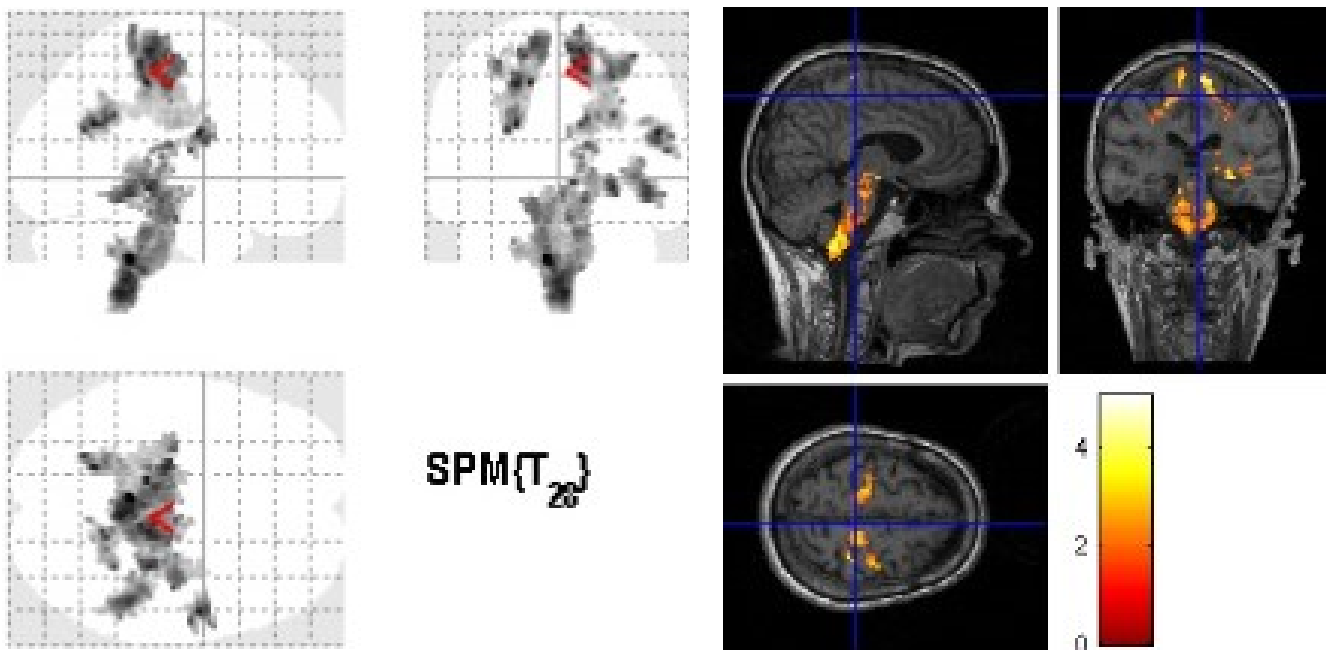


Abbildung 8: Cluster ($p < 0,05$; unkorrigiert) der positiven Korrelationsanalyse zwischen Volumenminderung im Bereich der weißen Substanz bei ALS-Patienten und der ALSFRS-R Total (links: Glass Brain-Darstellung, rechts: Overlay auf ein T1w-Aufnahme). Signifikante Veränderungen finden sich entlang der Pyramidenbahn sowie im Lobus frontalis, Lobus parietalis und Lobus temporalis. Der Farbbalken zeigt die T-Werte in farblicher Kodierung.

Tabelle 11 zeigt die Verteilung der signifikanten Cluster der jeweils positiven Korrelation der ALSFRS-R Subscores mit einer Volumenminderung im Bereich der weißen Substanz nach SVC:

Signifikante Hirnareale (ALSFRS-R Total)	Bulbäre Symptome	Obere Extremität	Untere Extremität	Respirator. Insuffizienz
Lobus frontalis, Lobulus paracentralis links		x		x
Lobus frontalis, subgyral links	x	x	x	x
Gyrus frontalis medius links	x	x		x
Gyrus praecentralis links	x	x	x	
Lobus parietalis, subgyral links	x		x	x
Precuneus links			x	
Lobus occipitalis, subgyral links				
Medulla oblongata links		x		
Limbisches System links				
Lobus temporalis, subgyral links	x			x
Lobus frontalis, Lobulus paracentralis rechts		x		
Lobus frontalis, subgyral rechts	x	x		x
Gyrus praecentralis rechts		x		
Gyrus postcentralis rechts			x	x
Lobus parietalis subgyral rechts		x	x	x
Precuneus rechts			x	
Medulla oblongata rechts	x			
Lobus temporalis subgyral rechts	x	x		
Gyrus temporalis medius rechts				
Gyrus fusiformis rechts				

Tabelle 11: Die 4 Subscores des ALSFRS-R und Clusterverteilung der positiven Korrelationen

Zusätzlich ergaben sich für die Subscores weitere signifikante Cluster in folgenden Regionen:

„Bulbäre Symptomatik“: Pons rechts, Gyrus temporalis superior rechts. „Obere Extremität“: Mittelhirn beidseits, Lobus parietalis Lobulus paracentralis links, Pons links, Gyrus parahippocampalis rechts und Gyrus temporalis inferior rechts. „Untere Extremität“: Cuneus links sowie Gyrus lingualis, Gyrus cinguli (posterior) und Gyrus parahippocampalis rechts. „Respiratorische Insuffizienz“: Mittelhirn und Pons beidseits sowie Gyrus supramarginalis links.

Die **Tabellen 24 - 27** im Anhang 7.8.2 geben einen genauen Überblick über die signifikanten Cluster der Korrelationsanalysen mit den ALSFRS-R Subscores.

4.3.2.3 Korrelation mit dem EuroQoL-5D

Es ergab sich eine positive Korrelation zwischen der Abnahme der eingeschätzten Lebensqualität (VAS) und einer Volumenminderung im Bereich der weißen Substanz in folgenden Hirnarealen (nach SVC): Cuneus links ($p < 0,001$), Lobus frontalis subgyral rechts ($p = 0,021$), Gyrus frontalis inferior rechts ($p = 0,013$), Gyrus praecentralis rechts ($p = 0,006$), Gyrus fusiformis rechts ($p < 0,001$), Lobus insularis rechts ($p = 0,001$), Mittelhirn rechts ($p < 0,001$), Lobus temporalis subgyral rechts ($p < 0,001$), Gyrus temporalis inferior rechts ($p < 0,001$), Gyrus parahippocampalis rechts ($p = 0,007$). (siehe **Tabelle 28** im Anhang 7.8.2)

Ebenso zeigte sich eine positive Korrelation mit dem Lebensqualitätsindex (LQI) in den nachfolgenden Bereichen (nach SVC): Cuneus beidseits (links: $p < 0,001$; rechts: $p = 0,019$), Lobus frontalis subgyral beidseits (links: $p = 0,004$; rechts: $p < 0,001$), Lobus parietalis subgyral beidseits (links: $p = 0,001$; rechts: $p = 0,006$), Lobus occipitalis subgyral beidseits (links: $p = 0,002$; rechts: $p = 0,014$), Gyrus praecentralis beidseits (links: $p = 0,003$; rechts: $p < 0,001$), Lobus temporalis subgyral beidseits (links: $p < 0,001$; rechts: $p = 0,001$), Gyrus temporalis medius beidseits (links: $p = 0,010$; rechts: $p = 0,001$), Gyrus postcentralis links ($p = 0,001$), Lobulus parietalis inferior links ($p = 0,024$), Lobus insularis rechts ($p < 0,001$), Gyrus frontalis inferior rechts ($p = 0,001$), Gyrus occipitalis medius rechts ($p = 0,004$), Gyrus fusiformis rechts ($p < 0,001$) und Gyrus angularis rechts ($p = 0,015$). (siehe **Tabelle 29** im Anhang 7.8.2)

4.3.2.4 Korrelation mit dem Mini Mental Status Test

Nachfolgende Hirnareale zeigten eine signifikante Volumenabnahme im Bereich der weißen Substanz, die mit den Ergebnissen des Mini Mental Status Test positiv korrelierten (nach SVC): Gyrus praecentralis beidseits (links: $p < 0,001$; rechts: $p = 0,013$), Gyrus postcentralis beidseits (links: $p = 0,001$; rechts: $p < 0,001$), Gyrus frontalis medius beidseits (links: $p = 0,001$; rechts: $p < 0,001$), Lobus frontalis subgyral beidseits ($p < 0,001$), Mittelhirn beidseits (links: $p = 0,006$; rechts: $p = 0,001$), Pons beidseits (links: $p = 0,007$; rechts: $p < 0,001$), Lobus temporalis subgyral beidseits (links: $p < 0,001$; rechts: $p = 0,005$), Medulla oblongata links ($p = 0,011$), Gyrus cinguli rechts ($p = 0,001$), Precuneus rechts ($p < 0,001$), Gyrus frontalis inferior rechts ($p = 0,002$), Lobus frontalis Lobulus paracentralis rechts ($p < 0,001$), Lobulus parietalis inferior rechts ($p = 0,004$), Lobus parietalis subgyral rechts ($p < 0,001$), Lobus insularis rechts ($p = 0,010$), Gyrus fusiformis rechts ($p < 0,001$), Gyrus temporalis medius rechts

($p = 0,030$) und Gyrus temporalis inferior rechts ($p = 0,002$). (siehe **Tabelle 30** in Anhang 7.8.2)

4.3.2.5 Korrelation mit der Frontal Assessment Battery

Die Frontal Assessment Battery korrelierte positiv mit einer Volumenabnahme im Bereich der weißen Substanz in den folgenden Hirnarealen (nach SVC): Mittelhirn links ($p < 0,001$), Pons links ($p = 0,001$), Medulla oblongata links ($p = 0,001$), Gyrus cinguli (anterior) rechts ($p = 0,001$), Corpus callosum rechts ($p = 0,005$). (siehe **Tabelle 31** in Anhang 7.8.2)

4.3.2.6 Korrelation mit dem Short Form 36

Da die Auswertung des SF-36 (siehe Abschnitt 3.2.5) die größte Einschränkung der Patienten im Bereich der körperlichen Funktionsfähigkeit (KöFu) ergab, wurde dieser Parameter in die Korrelationsanalysen einbezogen. Auch hier ergab sich eine positive Korrelation zwischen Volumenminderung der weißen Substanz und den Ergebnissen des SF-36 KöFu (nach SVC): Lobus frontalis subgyral beidseits (links: $p = 0,003$; rechts: $p = 0,004$), Lobus frontalis Lobulus paracentralis beidseits (links: $p = 0,003$; rechts: $p = 0,001$), Lobus parietalis subgyral beidseits (links: $p = 0,004$; rechts: $p = 0,009$), Gyrus postcentralis links ($p = 0,002$), Cuneus links ($p = 0,001$), Precuneus links ($p = 0,001$), Lobus occipitalis subgyral links ($p = 0,001$), Lobus temporalis subgyral links ($p = 0,026$), Gyrus frontalis medius rechts ($p = 0,027$) und Gyrus cinguli (posterior) rechts ($p = 0,001$). (siehe **Tabelle 32** im Anhang 7.8.2)

4.3.2.7 Korrelation mit der Erkrankungsdauer

Negativ korrelierte die Volumenabnahme im Bereich der weißen Substanz mit der Erkrankungsdauer. Nach SVC zeigten sich signifikante Cluster im Lobus frontalis subgyral beidseits (links: $p < 0,001$), Gyrus frontalis medius beidseits (links: $p = 0,001$; rechts: $p = 0,004$), Lobus frontalis Lobulus paracentralis links ($p < 0,001$), Gyrus praecentralis links ($p < 0,001$), Gyrus cinguli links ($p < 0,001$), Medulla oblongata links ($p < 0,001$) und Gyrus postcentralis rechts ($p < 0,001$). (siehe **Tabelle 33** im Anhang 7.8.2 und **Abbildung 9** unten)

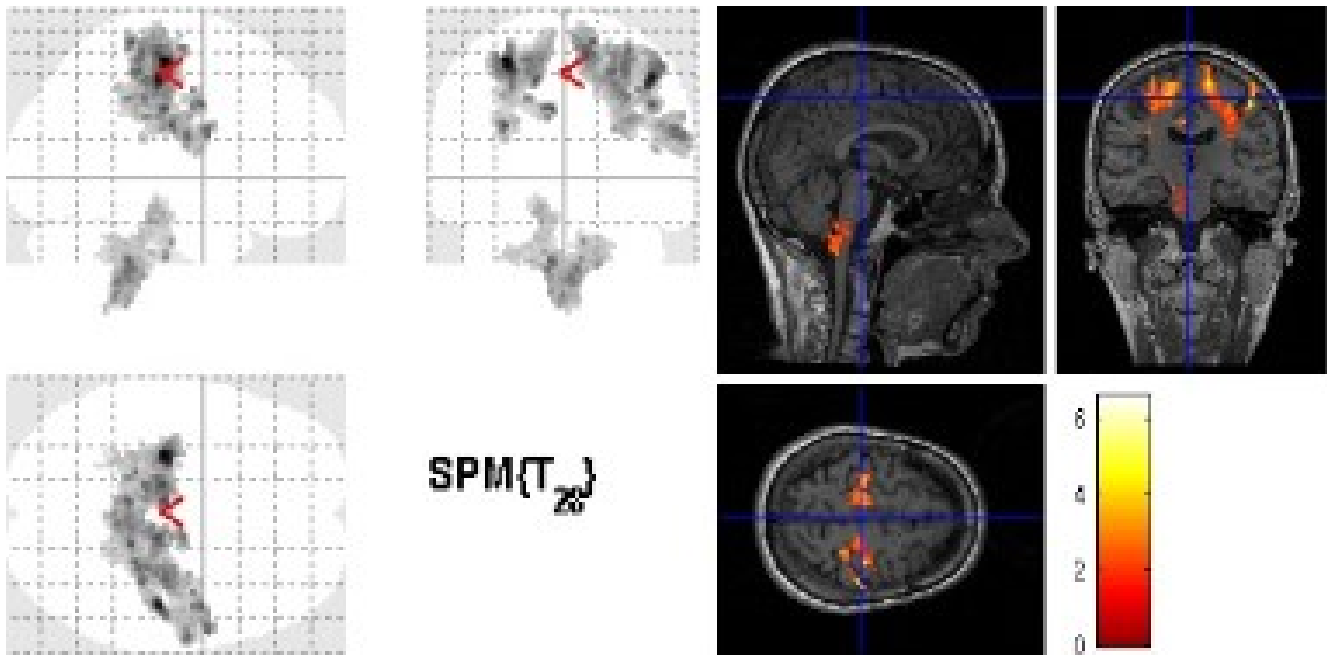


Abbildung 9: Cluster ($p < 0,05$; unkorrigiert) der Korrelationsanalyse zwischen einer Volumenminderung der weißen Substanz bei ALS-Patienten und der Erkrankungsdauer (links: Glass Brain-Darstellung, rechts: Overlay auf eine T1w-Aufnahme). Signifikante Veränderungen entsprechen den unter 3.3.2.7 genannten Hirnregionen. Der Farbbalken zeigt die T-Werte in farblicher Kodierung.

4.3.3 Kleinhirn

Da das Kleinhirn in einigen Fällen aufnahmebedingt nicht vollständig abzubilden war, wurde es in der Auswertung der statistischen Analysen wegen erhöhter Artefaktanfälligkeit nicht berücksichtigt.

4.3.4 Ausschluss möglicher Einflussfaktoren auf die statistischen Analysen

Um einen möglichen Einfluss von Alter und zwischengeschlechtlichen Unterschieden auf die statistischen Analysen auszuschließen, wurde zum einen die Altersvergleichbarkeit zwischen Patienten- und Kontrollgruppe, zum anderen die Geschlechtsvergleichbarkeit innerhalb der Patientengruppe statistisch untersucht. Das Signifikanzniveau lag dafür bei $p = 0,05$.

Das durchschnittliche Alter der ALS-Patienten beträgt 62,5 Jahre (SD 12,0) gegenüber der gesunden Kontrollgruppe mit 59,5 Jahren (SD 9,1) zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung. Unter Verwendung des t-Tests für unverbundene Stichproben mit

unterschiedlichen Varianzen ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Untersuchungsgruppen ($p = 0,976$).

Auch die Korrelationsfaktoren ALSFRS-R mit Subscores, EuroQoL-5D mit LQI und VAS, MMST, FAB, SF-36 mit KöFu und Erkrankungsdauer wurden einer Signifikanzanalyse bezüglich geschlechtsspezifischer Unterschiede der ALS-Patienten unterzogen. Dafür wurden der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test sowie der t-Test für unabhängige Stichproben mit unterschiedlicher Varianz verwendet. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Männern und Frauen der Patientengruppe: ALSFRS-R Subscore Bulbäre Symptomatik: $p = 0,263$; ALSFRS-R Subscore Obere Extremität: $p = 0,561$; ALSFRS-R Subscore Untere Extremität: $p = 0,519$; ALSFRS-R Subscore Respiratorische Insuffizienz: $p = 0,651$; ALSFRS-R Total: $p = 0,667$; EuroQoL-5D LQI: $p = 0,779$; EuroQoL-5D VAS: $p = 1,000$; MMST: $p = 0,533$; FAB: $p = 0,088$; SF-36 KöFu: $p = 0,304$; Erkrankungsdauer: $p = 0,149$.

4.3.5 Datenpooling mit Hannover

Um die Frage zu klären, ob sich die signifikanten Veränderungen, die sich in dieser Arbeit gezeigt haben, durch eine Erweiterung des Probandenkollektivs bestätigen oder spezifizieren lassen, wurden die beiden Untersuchungsgruppen (ALS-Patienten und gesunde Kontrollen) erweitert. Das geschah durch eine Rekrutierung von Daten aus Hannover, die der Arbeit von Grosskreutz et al. 2006 zugrunde liegen und die unter ähnlichen Bedingungen wie die vorliegenden Daten in Jena gewonnen wurden. Die Untersuchungskollektive, zusammengefasst aus Probanden der Jenaer und der Hannoveraner Gruppe, bestanden dann aus 56 ALS-Patienten und 54 gesunden Kontrollen. Folgende Ergebnisse wurden beim Datenpooling erzielt:

Eine signifikante Volumenabnahme der grauen Substanz nach small volume correction zeigte sich bei den ALS-Patienten im Gruppenvergleich zu gesunden Kontrollen in: Gyrus frontalis medius links (BA 10) ($p < 0,001$), Gyrus frontalis inferior links (BA 47) ($p = 0,001$), Gyrus rectus links (BA 11) ($p < 0,001$), Gyrus temporalis superior rechts (BA 22) ($p < 0,001$), Gyrus temporalis medius rechts (BA 21) ($p = 0,017$) und Gyrus supramarginalis rechts (BA 40) ($p = 0,011$). (siehe **Tabelle 22** in Anhang 7.8.1)

Es konnte keine signifikante Volumenzunahme von grauer Substanz bei ALS-Patienten nachgewiesen werden.

In folgenden Hirnarealen ergab sich eine Volumenabnahme der weißen Substanz bei ALS-Patienten im Vergleich zum gesunden Kontrollkollektiv (nach SVC): Gyrus praecentralis rechts ($p = 0,003$) und Gyrus frontalis medius rechts ($p = 0,011$). (siehe **Tabelle 34** in Anhang 7.8.2)

Eine Volumenzunahme der weißen Substanz zeigte sich nach SVC dagegen im Gyrus frontalis medius beidseits (links: $p = 0,004$; rechts: $p = 0,029$), im Lobus temporalis subgyral beidseits (links: $p < 0,001$; rechts: $p = 0,002$), im Gyrus temporalis medius beidseits (links: $p = 0,013$; rechts: $p = 0,008$), im Gyrus lingualis links ($p = 0,028$), im Gyrus parahippocampalis links ($p = 0,031$), im Gyrus frontalis inferior rechts ($p < 0,001$), im Lobulus parietalis inferior rechts ($p = 0,004$), im Lobus insularis rechts ($p = 0,022$), im Gyrus fusiformis rechts ($p = 0,001$) sowie im Lobus occipitalis subgyral rechts ($p = 0,033$) und im Gyrus occipitalis superior rechts ($p = 0,033$). (siehe **Tabelle 35** in Anhang 7.8.2)

5. Diskussion

5.1 Aktuelle Studienlage

Lange beschränkten sich Forschungen zu Ursachen und Pathoanatomie der Amyotrophen Lateralsklerose auf die Untersuchung histologischen Materials betroffener Patienten in Autopsie-Studien. Das größte Problem dabei war, dass nur Veränderungen im Finalstadium der Erkrankung aufgezeigt werden konnten. An Verlaufsanalysen oder Darstellungen unterschiedlicher Krankheitsverläufe und ihre Manifestationsformen war vor dem Zeitalter der radiologischen und nuklearmedizinischen Bildgebung nicht zu denken. Inzwischen dienen derartige Untersuchungsmethoden nicht nur der Untermauerung neuropathologischer Befunde, sondern gewinnen im Zusammenhang mit der klinischen Frühdiagnostik, bei Verlaufskontrollen betroffener Patienten, wie auch in der Darstellung extra-motorischer zerebraler Veränderungen, immer mehr an Bedeutung.

5.1.1 Neuropathologie der ALS und Theorien zum Motoneuronenuntergang

Seit der Erstbeschreibung der Amyotrophen Lateralsklerose im Jahr 1865 durch Jean-Martin Charcot wurde davon ausgegangen, dass es sich dabei um eine isolierte Erkrankung des Rückenmarks handelt. Erst eine Autopsie-Veröffentlichung des Wiener Mediziners M. Probst 1897 ergab auch in zerebralen Strukturen von ALS-Patienten ähnliche Befunde [Probst 1897]. Die darauf folgenden histologischen Aufarbeitungen von ZNS-Material betroffener Patienten ergaben zum einen Faserdegenerationen und Demyelinisierungen der weißen Substanz im Corticospinalen Trakt mit resultierender Gliosebildung in diesen Bereichen, zum anderen auch die Beteiligung grauer Substanz mit reaktiver Astrozytose in den entsprechenden Regionen [Smith 1960]. Diese Befunde konnten in den darauf folgenden Jahren mittels histochemischer und molekularer Untersuchungen belegt und weiter spezifiziert werden. So fand sich eine Degeneration von Betz'schen Riesenzellen in der Lamina V des motorischen Kortex, die mit einer reaktiven Astrozytose assoziiert war [Hughes 1982, Brion und Plas 1986, Pamphlett et al. 1995] sowie Atrophien von spinalen Vorderhornzellen. Jedoch scheint es sich dabei nicht um einen numerischen Verlust der Neuronen zu handeln, sondern mehr um eine Verminderung der Motoneuronengröße oder ihrer Volumenfraktion [Gredal et al. 2000]. Die Ursache dafür können verschiedene intrazelluläre Vorgänge sein, zu denen oxidative Schäden, Glutamat-vermittelte Exzitotoxizität, mitochondriale

Fehlfunktionen oder intraneuronale Einschlüsse gehören, die zu metabolischen Dysfunktionen innerhalb der Neuronen führen. Auch die unter den betroffenen grauen Substanzabschnitten gelegene weiße Substanz weist Zeichen für Atrophien auf, die sich über den Corticospinalen Trakt und die Pyramidenbahn nach kaudal ins Rückenmark fortsetzen [Wharton und Ince 2003].

Diskussionen über die Ausbreitungsrichtung degenerativer Prozesse vom ersten zum zweiten Motoneuron (dying-forward-Hypothese) oder eher vom zweiten Motoneuron aufsteigend zum ersten (dying-back-Hypothese) bestehen bis heute.

Die frühere Behauptung, dass es sich bei der ALS um eine reine Erkrankung des motorischen Systems handelt, wurde in späteren neuropathologischen Studien entkräftet, indem Pathologien in extra-motorischen Regionen, wie dem frontotemporalen Kortex, dem Hippocampus, dem Thalamus [Brownell et al. 1970], der Substantia nigra [Al-Sarraj et al. 2002], spinocerebellären Verbindungen [Swash et al. 1986], den dorsalen Schenkeln des Rückenmarks [Lawyer und Netsky 1953] und peripheren sensorischen Nerven [Dyck et al. 1975, Bradley et al. 1983], beschrieben wurden.

5.1.2 Befunde der aktuellen Bildgebung

Die Rolle der Bildgebung beschränkte sich bei der Diagnosestellung neurodegenerativer Erkrankungen, wie der Amyotrophen Lateralsklerose, bisher hauptsächlich auf den Ausschluss anderer neurologischer Krankheitsbilder, die Schäden des ersten und zweiten Motoneurons imitieren können. Eine klinische Relevanz hatten bildgebende Verfahren demnach nicht. Trotzdem ergab sich in den letzten Jahren aus den Möglichkeiten der radiologischen Bildgebung ein großes Potential: zum einen zur Erforschung zahlreicher neurologischer Erkrankungen und ihrer Pathoanatomie, zum anderen auch die Verwendung computerbasierter Methoden als Werkzeug zur frühzeitigen Darstellung krankheitsspezifischer Veränderungen.

Die Ergebnisse konventioneller ALS-Studien, zu denen die Magnetresonanztomographie und die Computertomographie gehören, erscheinen insgesamt sehr heterogen und unspezifisch. Es werden bei 40-70% der Fälle intrazerebrale und intraspinale Hyperintensitäten im Corticospinalen Trakt bei T2-, FLAIR- und Protonenwichtungen beschrieben [Iwasaki et al. 1991, Waragai 1997]. Hinzu kommen T2-Hyperintensitäten in frontotemporalen Regionen bei Motoneuronerkrankungen [Kato et al. 1993, Andreadou et al. 1998]. Dagegen treten

T2-Hypointensitäten im Gyrus praecentralis auf [Peretti-Viton et al. 1999, Hecht et al. 2001, Hecht et al. 2002]. Diese Beobachtungen wurden aber auch bei gesunden Probanden gemacht [Mirowitz et al. 1989, Peretti-Viton et al. 1999, Hecht et al. 2001, Hecht et al. 2002]. Aufgrund dieser starken Heterogenität und der geringen Spezifität der Studienergebnisse werden konventionelle Methoden bei der Diagnostik von ALS bis heute nur zum Ausschluss anderer Erkrankungen empfohlen. Ähnlich verhält es sich mit Ergebnissen von computertomographischen Untersuchungen, bei denen unspezifische Veränderungen im Bereich des frontalen-, parietalen und des Insel-Kortex beobachtet wurden [Poloni et al. 1982].

Da die Bildgebung unter anderem auch dazu dient, neuropathologische Funde zu bestätigen oder zu widerlegen, werden deren computerbasierte Ergebnisse mit denen histologischer Studien verglichen. Das Diffusion Tensor Imaging (DTI) eignet sich sehr gut zur Überprüfung von Degenerationshypothesen, die die weiße Substanz betreffen, da man durch sie einen Einblick in die Integrität der weißen Fasern und ihrer Verläufe erhält. Bisher wurde das DTI bei der Erforschung physiologischer Alterungsprozesse des Gehirns [Bennett et al. 2010, Burzynska et al. 2010, Giorgio et al. 2010, Hsu et al. 2010,], wie auch der Untersuchung neurodegenerativer oder psychiatrischer Erkrankungen eingesetzt. Bei ALS-Patienten divergieren die Ergebnisse bezüglich der Faserveränderungen im Corticospinalen Trakt stark: Es wurde eine signifikante Reduktion der Fraktionalen Anisotropie (FA) entlang des CST in den zerebralen Pedunkeln, aber nicht in kaudalen zerebralen oder spinalen Abschnitten beobachtet, was die „dying-forward-Hypothese“ unterstützen würde [Hong et al. 2004]. Andererseits erschienen bei ALS-Patienten FA-Minderungen in der Pons, aber nicht in der Capsula interna oder der Corona radiata, was die „dying-back-Hypothese“ eher belegen würde [Karlsborg et al. 2004]. Signifikant verminderte FA in kaudalen Rückenmarksabschnitten erschienen in einer weiteren Studie sowohl bei ALS-Patienten als auch bei gesunden Kontrollen [Toosy et al. 2003]. Derartige Kontroversen setzen sich auch in weiteren DTI-Studien fort. Beispielsweise entdeckten Valsasina und Mitarbeiter [2007], dass ALS-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen eine kleinere Anzahl an kreuzenden Nervenfasern im Hirnstamm aufwiesen, wogegen eine vorangegangene Studie dies nicht nachweisen konnte [Sperfeld et al. 2005].

Auch weitere Methoden, wie das Magnetization Transfer Imaging (MTI) oder die Magnetresonanzspektroskopie (MRS) zeigen zum Teil spezifische Veränderungen in motorischen Arealen, wie dem Motokortex und dem CST in seinem Verlauf. PET- und fMRT-Studien als Techniken zur Darstellung regionaler Stoffwechselaktivitäten konnten demgegenüber auch extra-motorische Regionen erfassen, zu denen unter anderem

postzentrale Regionen, der Thalamus oder die Basalganglien gehören. Trotz allem konnte sich bis jetzt keine dieser Methoden als Mittel der Wahl zur spezifischen ALS-Diagnostik durchsetzen. Nicht zuletzt liegt das an Sachverhalten, die die Bildgebung und die Diagnostik der ALS erschweren. Dazu gehört zum einen, dass es sich bei der Amyotrophen Lateralsklerose um eine sehr heterogene Erkrankung mit verschiedensten Erscheinungsformen handelt und bis dato ebenso unterschiedliche, wie umstrittene Ergebnisse darüber vorliegen, wo genau es zu spezifischen Veränderungen der Hirnsubstanz kommt. Zum anderen spielt auch die Methode der Magnetresonanztomographie eine entscheidende Rolle. Es kommt besonders in frühen Erkrankungsstadien der ALS zu mikrostrukturellen Veränderungen, die MR-morphologisch nicht oder kaum erfasst werden können und deren Befundung nicht auf einer makroskopischen Beurteilung, sondern nur in Form von statistischen Analysen erfolgen kann. Zudem spielen bei den Motoneuronerkrankungen nicht nur klinische Stadien und die Krankheitsausprägung eine Rolle, sondern auch Komorbiditäten, wie neuropsychologische Erkrankungen, die bei der Diagnosestellung berücksichtigt werden müssen.

Diese Faktoren zeigen, dass auch neuere bildgebende Techniken bisher noch nicht hinreichend ausgereift sind, um relevant in die ALS-Diagnostik eingreifen zu können. Dennoch eignen sich vor allem MRT-Methoden gut als Grundlage weiterführender computerbasierter Analyseverfahren, um Kortex- und Marklageratrophien zu quantifizieren und um sie unter Umständen als Werkzeug zur Verfolgung der Krankheitsentwicklung zu nutzen.

5.1.3 Voxel-basierte Morphometrie

5.1.3.1 Die Methode und ihre Grenzen

Wie die vorangegangenen Ausführungen bereits verdeutlichten, führen neurodegenerative Prozesse zu diffusen und weitgreifenden Veränderungen im ZNS. Konventionelle MRT-Methoden können Daten über diese Veränderungen liefern, die für das menschliche Auge nicht sichtbar sind, aber mittels statistischer Analyseverfahren weiter untersucht werden können. Dazu gehört auch die Voxel-basierte Morphometrie, die auf der Grundlage Voxel-basierter Gruppenanalysen und –vergleiche eine in vivo-Darstellung und -Identifikation krankheitsassoziiierter Pathoanatomie ermöglicht. Dies geschieht mit Hilfe hochauflösender T1-3D-Bilddatensätze mit einem darauf folgenden

automatisierten Segmentierungsprozess sowie einem standardisierten statistisch parametrischen Vergleich mit Hilfe der SPM-Software [Ashburner und Friston 1999]. Wie genau die dabei entstehenden parametrischen Karten und statistischen Veränderungen zu deuten sind, ist noch nicht vollständig geklärt. Es wird aber angenommen, dass die VBM Dichteveränderungen von Hirnsubstanz in speziellen Hirnarealen bei Kranken anzeigt. Das konnte zumindest bei gesunden Probanden, beispielsweise in Studien mit physiologischen Alterungsprozessen, bewiesen werden [Good et al. 2001, Tisserand et al. 2002]. Klinische Anwendungsgebiete erstrecken sich mittlerweile von neurologischen Erkrankungen, wie Morbus Alzheimer [Karas et al. 2003] oder Morbus Parkinson [Burton et al. 2004], über Bewegungsstörungen, wie das Restless-legs-Syndrom [Etgen et al. 2005, Hornyak et al. 2007, Unrath et al. 2007], bis hin zu psychiatrischen Krankheitsbildern, wie Depressionen [Feldmann et al. 2008] oder Schizophrenie [Herold et al. 2009].

Hauptvorteil der Voxel-basierten Morphometrie gegenüber ROI-basierten Analysen oder halb-automatisierten Anwendungen ist die standardisierte und fast vollständig Untersucher-unabhängige Datenverarbeitung, die individuelle Einflussfaktoren von Seiten der Untersuchung minimiert. Auf der anderen Seite birgt die Methode der VBM aber auch Fehlerquellen. Dazu gehört in erster Linie die Störanfälligkeit für gruppenspezifische Einflussfaktoren, die durch eine hohe Variabilität der Patienten- und Kontrollkollektive entstehen und durch deren unterschiedliches Alter, die Geschlechtverteilung innerhalb der Gruppen, die unterschiedliche Krankheitsausprägung oder die Kollektivgröße bestimmt werden. Auch die inter-individuellen Unterschiede in der Hirnanatomie der Probanden können zu fehlerhaften Registrierungen führen und in späteren Analysen Ungenauigkeiten in der Lokalisation regionaler Gewebearten bedingen. Zudem besteht eine geringere Sensitivität der Methode für stark gestreute und nicht-lineare Unterschiede [Mechelli et al. 2005]. Diese Fehler können aber auch schon in der Vorbereitung der Daten auftreten, so zum Beispiel beim Eindrehen der T1-Bilder und der Ausrichtung im stereotaktischen Raum. Die Exaktheit und Sensitivität von Voxel-basierten Ganzhirnstudien hängen jedoch entscheidend von der Aufnahme und Qualität der zugrunde liegenden T1-Aufnahmen und ihrer Vorverarbeitung ab. Individuelle anatomische Ausprägungen können während der Normalisierung verloren gehen oder fehlinterpretiert werden. Die folgende Segmentierung in graue und weiße Substanz erfolgt dann auf Grundlage von Grau- und Helligkeitswerten, die wiederum von Einstellungen der T1-Aufnahmen abhängig sind. Bei unterschiedlichen T1-Grundeinstellungen werden der grauen und weißen Substanz in der VBM auch unterschiedliche Graustufen zugeordnet, was insbesondere die

Vergleichbarkeit von VBM-Analysen unterschiedlicher MRT-Scanner erschwert und als mögliche Fehlerquelle berücksichtigt werden muss. Einen Lösungsansatz für dieses Problem lieferten bereits Good et al. 2001 mit ihrem optimierten Protokoll (siehe 3.3.5.5). Weiterhin werden bei der Segmentierung die Grauwerte in statistische Daten von 0 bis 1 kodiert, was durch Vorverarbeitungsschritte wie die Normalisierung nicht mehr der jeweils tatsächlichen individuellen Anatomie eines einzelnen Patienten entsprechen kann, da die statistische Grauwertzuordnung von einer linearen Verteilung der Hirnmassen ausgeht. Auch dies limitiert die VBM momentan noch als diagnostisches Mittel für individuelle pathoanatomische Veränderungen.

Ein weiteres Problem ist die Tatsache, dass Veränderungen der grauen und weißen Substanz und deren neurobiologische Ursachen bei zahlreichen neurologischen und neurodegenerativen Erkrankungen, wie ALS, noch nicht komplett verstanden sind. Es wird davon ausgegangen, dass es sich bei ALS-typischen Veränderungen um neuronale Verluste im Rahmen der Neurodegeneration handelt. Aber auch reaktive Volumenzunahmen mögen hier eine nicht unerhebliche Rolle spielen.

All dies zeigt, dass es für morphometrische Studien sehr hilfreich ist, die zu untersuchenden Probanden so genau wie möglich zu charakterisieren – auch unter Berücksichtigung jeder möglichen individuellen Krankheitsausprägung – und die Voxel-basierten Analysemethoden weiter zu spezifizieren.

5.1.3.2 Bisherige VBM-Studien

Die vielfältigen Anwendungsgebiete der VBM wurden bereits unter den Punkten 2.12.4 und 5.1.3.1 erwähnt. Dabei handelt es sich größtenteils um ROI-basierte Analysen, die nur spezielle Regionen untersuchen und den Rest des Gehirns nicht berücksichtigen. Ganzhirnbasierte MRT-Analysen haben dem gegenüber den Vorteil, das Hirn als Ganzes betrachten zu können und so relevante Zusammenhänge bei sehr heterogenen Erkrankungen, wie den Motoneuronerkrankungen, besser darstellen zu können. Besonders für die Amyotrophe Lateralsklerose existieren mittlerweile einige ganzhirnbasierte VBM-Studien, die den Charakter dieser Krankheit als Multisystemerkrankung mit Regionen-übergreifenden Atrophien unterstreichen: Im Vordergrund steht eine Volumenminderung von grauer und weißer Substanz, die sich vom motorischen Kortex (Gyrus praecentralis) aus in angrenzende frontale und parietale Bereiche ausbreitet. Betroffen sind im Bereich der grauen Substanz dann vor allem der Gyrus frontalis superior und medius [Ellis et al. 2001, Kassubek et al. 2005] , wie auch der Gyrus postcentralis, deren Substanzminderung teilweise auch mit der

ALSFRS-R positiv korrelierten [Grosskreutz et al. 2006]. Volumenverluste der weißen Substanz betreffen vor allem den Corticospinalen Trakt (CST), ausgehend vom Gyrus praecentralis über die Capsula interna bis in den Hirnstamm [Ellis et al. 2001]. Aber auch extramotorische Areale von grauer und weißer Substanz im Frontal-, Parietal-, Temporal- und Occipitallappen weisen zum Teil ausgedehnte Atrophiezeichen auf [Grosskreutz et al. 2004, Abrahams et al. 2005, Grosskreutz et al. 2006, Mezzapesa et al. 2007, Murphy et al. 2007]. Kassubek und Mitarbeiter [2005] beschrieben bei Patienten mit klinisch definitiver ALS eine regionale Volumenvermehrung der weißen Substanz im CST beidseits sowie in subkortikalen parietalen Arealen rechts mit räumlichem Bezug zu kaudalen Teilen des Gyrus praecentralis und begründeten dies durch eine mögliche Änderung des Myelinisierungsgrades der Fasertrakte im Rahmen der Neurodegeneration.

Eine wichtige Rolle bei ALS-Erkrankten spielen Komorbiditäten – vor allem kognitiver Art. Sie zeigen, inwieweit sich Veränderungen von denen mit „reiner“ ALS unterscheiden. Ähnlich dem Bild der ALS kommt es bei zusätzlicher Frontaler Lobärdegeneration (FTLD) zur Volumenabnahme der grauen Substanz in motorischen Arealen und angrenzenden frontalen Bereichen, aber auch im Thalamus und in temporalen Regionen. Dabei gab es Areale, vor allem temporal, die bei ALS mit FTLD stärker betroffen waren als ohne FTLD [Chang et al. 2005, Whitwell et al. 2006]. Das untermauert die Hypothese, dass ALS und FTLD in engem anatomischen Zusammenhang stehen könnten und deshalb häufig gemeinsam auftreten. Ebenfalls wurde bewiesen, dass Patienten mit kognitiver Einschränkung einen extensiven Verlust von weißer Substanz in frontotemporalen Bereichen aufweisen, der auch mit ihrer jeweiligen Gedächtnisleistung korreliert [Abrahams et al. 2005].

Auch andere Motoneuronerkrankungen wie das Kennedy-Syndrom oder die Hereditäre Spastische Paralyse (HSP) wurden mittels Voxel-basierter Morphometrie untersucht. Hier standen vor allem ausgedehnte Veränderungen der weißen Substanz in frontalen Arealen beim Kennedy-Syndrom [Kassubek et al. 2007c] und im Bereich des Corpus callosum bei HSP [Kassubek et al. 2007b] im Vordergrund.

5.2 Ergebnisse der vorliegenden Arbeit

5.2.1 Gruppenvergleiche

5.2.1.1 Motorische Gebiete

Die Volumenabnahme des Nucleus ventralis lateralis des rechten Thalamus passt in das Bild einer Schädigung der an motorischen Impulsen beteiligten Hirngebiete, da dieser Kern über afferente und efferente Faserverbindungen zum motorischen Kortex (Gyrus praecentralis) verfügt und in die Selektion und Ausführung sinnvoller motorischer Impulse und deren Verarbeitung eingreift. Weitere Atrophiezeichen in typischen motorischen Arealen der grauen Substanz, wie dem Motokortex, konnten beim Gruppenvergleich zwischen ALS-Patienten und gesunden Kontrollen nicht nachgewiesen werden. Da der motorische Kortex aber einer hohen interindividuellen anatomischen Variabilität unterliegt, kann es grundsätzlich schwer sein, dort signifikante Differenzen ausfindig zu machen, was die geringen Ergebnisse hier erklären würde. Jedoch zeigte sich eine signifikante Volumenzunahme der weißen Substanz in der Medulla oblongata, in der die Hauptstränge des Corticospinalen Trakts ziehen und die so genannten „Pyramiden“ bilden, um kurz danach zu einem Großteil auf die kontralaterale Seite zu kreuzen und weiter im Rückenmark nach kaudal zu ziehen. Dieser Befund könnte darauf beruhen, dass eine überschießende Produktion von Fett- und später auch Narbengewebe als Reaktion auf einen Gewebsuntergang stattfindet, um entstehende Lücken schnellstmöglich wieder aufzufüllen. Es würde also eine in frühen Stadien fettige Degeneration stattfinden, im späteren Verlauf eine reaktive Gliose auftreten, die bereits in neuropathologischen ALS-Studien ausführlich beschrieben wurde [Smith 1960, Udaka et al. 1986, Wharton und Ince 2003]. Sie kann schon in sehr frühen Phasen der Erkrankung beginnen und sich während der Krankheitsprogression immer weiter verstärken. Da die mittlere Erkrankungsdauer der Studienpatienten dieser Arbeit bei über 2,5 Jahren liegt, wäre dies eine denkbare Erklärung für den „Überschuss“ an weißer Substanz. Auch eine reaktive Änderung des Myelinisierungsgrades des CST im Rahmen der Neurodegeneration wäre eine mögliche Ursache für eine Volumenzunahme, die in diesem Fall für eine höhere Dichte der Fasern sprechen würde. Dies würde auch mit den T2- und FLAIR-Hyperintensitäten in vielen cMRT-Studien übereinstimmen [Goodin et al. 1988, Iwasaki et al. 1991, Ishikawa et al. 1993, Abe et al. 1997, Hecht et al. 2001, Basak et al. 2002, Hecht et al. 2002].

5.2.1.2 Extra-motorische Gebiete

Analog den unter Punkt 5.1.3.2 genannten VBM-Studien zeigten sich auch in dieser Arbeit Atrophien der grauen und weißen Substanz vornehmlich in frontalen Hirnbereichen, wie den Gyri frontales superiores und mediales beidseits. Diese präfrontalen Areale dienen unter anderem der kognitiven Leistungsfähigkeit, dem kombinatorischen Denken und dem Kurzzeitgedächtnis. Weitere Ausführungen dazu folgen in Abschnitt 5.2.2.3. Die beobachtete Zunahme der weißen Substanz in basalen frontalen Arealen wie dem Gyrus frontalis inferior bezieht das motorische Sprachzentrum, auch Broca-Areal genannt, mit ein. Auch hier kann es sich wieder um kompensatorische Reaktionen oder eine Veränderung der Myelinisierung der dortigen Fasern handeln. Die Schädigung von Hirnsubstanz hier kann jedenfalls bei den Studienpatienten zu bulbärer Symptomatik mit Dysarthrie und Dysphagie beitragen. Veränderungen in frontalen Regionen gehören zu den am häufigsten beschriebenen extramotorischen Manifestationen der ALS. Sie konnten bereits in neuropathologischen Untersuchungen [Smith 1960], morphometrischen Analysen [Abrahams et al. 2005, Chang et al. 2005, Kassubek et al. 2005, Mezzapesa et al. 2007] und DTI-Studien [Grosskreutz et al. 2008, Sage et al. 2009, Agosta et al. 2010] nachgewiesen werden. Dennoch sind sie für die ALS unspezifisch, da auch bei anderen Erkrankungen Veränderungen des Frontalhirns auftreten. Dazu gehören unter anderem das Kennedy-Syndrom [Kassubek et al. 2007c], das Restless-legs-Syndrom [Hornyak et al. 2007], diverse Demenzformen und kognitive Funktionseinschränkungen [Rosen et al. 2002a, Whitwell et al. 2008] oder auch die primär progressive Aphasie [Rosen et al. 2002b]. Weitere extramotorische Substanzatrophien fanden sich im Kortex des Gyrus temporalis superior (BA 22), der zusammen mit dem Brodmann-Areal 42 in der linken Hemisphäre das Wernicke-Sprachzentrum bildet. Es dient dem Erkennen und der Interpretation von auditorischen Impulsen der primären Hörrinde. Gewebsdefekte in dieser Region wurden bereits bei ALS-Patienten mit kognitiver Beeinträchtigung [Chang et al. 2005, Whitwell et al. 2006] sowie in einer frühen neuropathologischen Studie beschrieben [Smith 1960]. Im Zusammenhang der vorliegenden Arbeit wird die Substanzveränderung im Wernicke-Zentrum den Arealen unklarer Spezifität zugeordnet, die nachfolgend diskutiert werden. Ebenso war ein Teil des limbischen Systems, das anteriore Cingulum, von einer Substanzatrophie betroffen. Dieses für den psycho- und lokomotorischen Antrieb wichtige Zentrum steuert durch Faserverbindungen zu Kerngebieten des Nervus facialis mimische Emotionen, zum Beispiel Lachen oder Weinen. Eine Schädigung in diesem Gebiet könnte bei der ALS

eine Ursache des Pseudobulbären Effekts sein, bei dem die Patienten unkontrolliert lachen, weinen oder gähnen. Auch diese Veränderungen sind bei leichten kognitiven Einschränkungen bereits beschrieben worden [Murphy et al. 2007].

Die Volumenverminderung der weißen Substanz im linken Precuneus und Lobus occipitalis könnte unter anderem zu Einschränkungen der räumlich-visuellen Orientierung führen. Da diese Qualität bei den Patienten nicht gesondert geprüft wurde und die häufig stark ausgeprägten muskulären Paraplegien bzw. Paresen solche Funktionseinschränkungen maskieren können, lässt sich dieses Ergebnis nur eingeschränkt beurteilen. Eine offensichtliche visuell-räumliche Desorientierung lag bei den Studienpatienten nicht vor. Aber auch derartige Beobachtungen wurden in anderen VBM-Studien bereits gemacht [Abrahams et al. 2005, Kassubek et al. 2005]. Ähnliches betrifft die Volumenzunahme der grauen Substanz im Cuneus, der sekundären Sehrinde für die Interpretation der visuellen Impulse der benachbarten primären Sehrinde, wie auch die Zunahme der weißen Substanz des rechten Lobulus parietalis inferior und der Gebiete des rechten Temporallappens, der das kortikale auditorische System enthält. Solche Hirnbereiche kann man in diesem Zusammenhang als Areale unklarer Spezifität beschreiben (siehe Punkt 5.2.2.7)

5.2.2 Korrelationsanalysen

5.2.2.1 ALS-Functional Rating Scale (ALSFRS-R)

Die ALS-Functional Rating Scale ist ein häufig verwendeter klinischer Fragebogen zur Objektivierung individueller Krankheitsausprägungen und deren Verläufe im klinischen Alltag. Je schlechter der Krankheitszustand eines Patienten ist, desto geringer sind auch dessen Punktwerte im Fragebogen. In dieser Arbeit korrelierten die bei den Studienpatienten erhobenen ALSFRS-Ergebnisse positiv mit Volumenveränderungen der grauen und weißen Substanz der VBM-Analysen. Das heißt, dass mit abnehmenden Punktwerten der ALSFRS-R auch die Volumina in signifikanten Hirnarealen der jeweils vorherrschenden Gewebssklasse abnahmen.

Diesbezüglich gab es signifikante Zusammenhänge zwischen Atrophieerscheinungen der weißen Substanz und der Krankheitsschwere (ALSFRS-R) im Gyrus praecentralis beidseits, der gemeinhin als primär motorischer Kortex bekannt ist und als Ursprungsort der Willkürmotorik gilt. Ebenso war der Lobulus paracentralis des Frontallappens betroffen, der im weiteren Sinne auch zum Motokortex zählt. Besonders bulbäre

Symptome, wie auch Einschränkungen der oberen und unteren Extremität, standen mit diesen Veränderungen in Beziehung. Weiter kaudal im zentralen motorischen System war die Medulla oblongata und in ihr höchstwahrscheinlich der CST von Substanzveränderungen betroffen, die mit der Krankheitsausprägung korrelierten. In diesem Zusammenhang zeigten sich auch für Symptome im Kopfbereich, der oberen Extremität und der Atemmuskulatur Substanzabnahmen in weiteren Teilen des Hirnstammes, wie dem Mittelhirn und der weiter kaudal liegenden Pons. Letztere enthält viele Fasern, die die Hirnnervenkerne ansteuern und bei ALS unter anderem Hirnnerven mit motorischen Efferenzen affektieren. Eine Schädigung betrifft dann den Nervus trigeminus, facialis, glossopharyngeus, vagus und accessorius zur Versorgung der Gesichts-, Kau-, Kehlkopf-, Schlund- und Teilen der Halsmuskulatur. Eine zusätzliche Beeinträchtigung des Nervus hypoglossus erklärt die ALS-typische Zungenatrophie mit Faszikulationen. Des weiteren können Schädigungen der weißen Substanz im Hirnstamm auch das Atemzentrum in der Formatio reticularis betreffen, was die Korrelation mit dem Subscore für respiratorische Insuffizienz der ALSFRS erklären würde. Analog einer PET-Studie, die eine verringerte Stoffwechselaktivität im Nucleus caudatus bei Patienten mit Schädigung des ersten Motoneurons anzeigte [Dalakas et al. 1987], fanden sich auch bei den Patienten der vorliegenden Arbeit Gewebeverluste dieser Struktur. Der Nucleus caudatus bekommt von der Großhirnrinde motorische Impulse zugeleitet und fördert oder unterdrückt sie in Abhängigkeit von Informationen anderer Hirngebiete. Symptome der oberen Extremität standen in den Analysen damit in Zusammenhang.

Auch im Gyrus postcentralis fanden sich Bereiche weißer Substanzminderung. Hier befindet sich die primäre somatosensible Rinde, die für die Verarbeitung von sensiblen Qualitäten wie Druck-, Schmerz- oder Temperaturempfinden zuständig ist. Da sich die Amyotrophe Lateralsklerose aber dadurch auszeichnet, keinerlei sensible Störungen zu entwickeln, ist die Veränderung im postzentralen Gyrus wohl eher der krankheitsspezifischen Ausbreitung von degenerativen Prozessen auf Areale angrenzend an die primär befallenen motorischen Systeme, wie den Gyrus praecentralis, zurückzuführen. Diese Ausbreitung auf extra-motorische Hirnbereiche, die initial nicht von Substanzverlusten betroffen sind, wurde bereits in zahlreichen Studien belegt und unterstreicht den Charakter der ALS als Multisystemerkrankung. Unterstützt wird dies durch weitere graue und weiße Substanzminderungen mit positiver Korrelation zur ALS Functional Rating Scale: Dazu gehören Gewebeverluste im gesamten Frontallappen, sowohl im Bereich der grauen, als auch der weißen Substanz, die sich unter anderem mit Ergebnissen von Grosskreutz und Mitarbeiter

[2006] decken. Frontale Gebiete dienen der kognitiven Leistungsfähigkeit und spielen eine große Rolle bei diversen Gedächtnisleistungen. Ihre Bedeutung für die ALS wird in den Abschnitten 5.2.2.3 und 5.2.2.4 gesondert besprochen.

Neben den frontalen sind auch parietale Veränderungen häufig bei ALS-Patienten beobachtet worden. Zu den Aufgaben des Parietallappens zählen neben der Erfassung sensorischer Informationen (Gyrus postcentralis) auch die räumliche Aufmerksamkeit und das räumliche Denken, das uns beispielsweise zum Rechnen befähigt. Der Precuneus spielt dabei eine bedeutende Rolle. Auch er war von Faserdegeneration bei unseren Studien-Patienten betroffen. Er zählt mit Atrophien in Teilen des Parietal-, Temporal- und Occipitallappens (Gyrus supramarginalis, Gyrus temporalis superior und medius, Cuneus, Gyrus lingualis, Gyrus fusiformis) sowie im thalamischen Pulvinar, dem Nucleus dorsalis medius des Thalamus und dem Uncus zu den Hirnbereichen unklarer Spezifität. Ergebnisse im Gyrus cinguli (BA 31) und dem Gyrus parahippocampalis (BA 27 und 28), Teilen des Limbischen Systems für emotionale und triebhafte Leistungen des Menschen, können einen Einfluss auf den pseudobulbären Effekt von ALS-Patienten haben (siehe Abschnitt 5.2.1.2). Besonders das anteriore Cingulum, welches bei den Studienpatienten betroffen war, gilt als motorisches Areal und kann durch Efferenzen zu Kerngebieten des Nervus facialis in die Pathogenese des pseudobulbären Effekts eingreifen. Auch die Amygdala, die für emotional ausgelöste motorische Reaktionen wie Lachen oder Weinen verantwortlich ist und in dieser Arbeit eine signifikante Substanzminderung zeigte, kann ihren Teil zum pseudobulbären Effekt beitragen. Eine reduzierte Größe der Amygdala bei ALS fanden auch Pinkhardt und Mitarbeiter [2006]. Dennoch scheint auch sie bei kognitiven Funktionseinschränkungen betroffen zu sein [Rosen et al. 2002a].

5.2.2.2 EuroQoL-5D

Um die Einschätzung der Lebensqualität eines ALS-Patienten zu objektivieren, kann der EuroQoL-5D verwendet werden. Die Patienten können zum einen über die Visuelle Analogskala (VAS) ihre Lebensqualität selbst einschätzen, zum anderen wird die VAS mit den Ergebnissen der 5 Fragen kombiniert und zum Lebensqualitätsindex (LQI) zusammengefasst. Es können minimal 0% und maximal 100% Lebensqualität angegeben bzw. erreicht werden. Die Studienergebnisse dieses Fragebogens korrelierten positiv mit degenerativen Prozessen der grauen und weißen Substanz. Je geringer also die Lebensqualität eines Patienten war, desto reduzierter erschien auch das Substanzvolumen im jeweiligen signifikanten Hirnareal. Keine signifikante

Korrelation ergab sich zwischen der Selbsteinschätzung der Lebensqualität (VAS) und Veränderungen der grauen Substanz. Analog dem Gruppenvergleich zeigten sich ebenfalls nur geringe Veränderungen der grauen Substanz in Korrelation mit dem LQI. Lediglich der Gyrus cinguli mit den Brodmann-Arealen 23 und 31 war - auch im Bereich der weißen Substanz – signifikant atrophiert. Dessen Zugehörigkeit zum Limbischen System und seine mögliche Verbindung zum pseudobulbären Effekt wurden bereits erwähnt und können auch im Zusammenhang mit der Lebensqualität eines Patienten von Bedeutung sein. Schäden der dort befindlichen Gewebe bedingen Persönlichkeitsveränderungen, Gleichgültigkeit und Abgestumpftheit. Die Betroffenen können zum Teil sogar autistische Züge oder schwere Psychosen entwickeln.

Bereiche weiterer signifikanter Veränderungen der weißen Substanz waren der rechte Gyrus praecentralis und das rechte Mittelhirn – motorische Bereiche, die den CST nach kaudal ins Rückenmark führen. Auch Substanzverluste des rechten Lobus insularis ergaben eine signifikante Korrelation zur VAS und dem LQI. Er stellt den multisensorischen Kortex dar und enthält unter anderem vestibuläre Kortexareale zur Lage- und Bewegungswahrnehmung. Degenerationen dieser Fasern könnten zu den motorischen Defiziten bei ALS beitragen. Die emotionale Schmerzverarbeitung ist eine weitere Aufgabe der Inselrinde. Ist diese gestört, würde eine veränderte oder sogar geringere Schmerzwahrnehmung resultieren. Trotz des zum Teil stark ausgeprägten Krankheitsbildes der Studienpatienten, war die Belastung durch Schmerzen eher gering (Vergleich Abschnitt 4.2.3.1). Die Substanzverluste der Inselrinde könnten dazu beitragen. Ein Übergreifen von angrenzenden, initial betroffenen Kortexarealen, wie dem Lobus parietalis (Lobus parietalis inferior) und temporalis (Gyrus temporalis medius und inferior) auf den Lobus insularis im Rahmen der Neurodegeneration, wäre eine denkbare Ursache für dessen Beteiligung bei ALS. Auch die betroffenen Regionen unklarer Spezifität, wie der somatosensible Kortex (Gyrus postcentralis), der Gyrus fusiformis zum Erkennen von Gesichtern, der Cuneus mit der sekundären Sehrinde, der Gyrus angularis oder der Gyrus occipitalis medius, sind möglicherweise durch derartige degenerative Ausbreitungsmechanismen geschädigt worden. Eine Beteiligung des Limbischen Systems in Form des Gyrus parahippocampalis, der dem Erkennen und Erinnern optischer Reize dient, steht nicht nur bei ALS-Erkrankten in Zusammenhang mit kognitiven Funktionseinschränkungen. Sie werden im nächsten Abschnitt zusammen mit Veränderungen des Frontallappens diskutiert.

5.2.2.3 Mini Mental Status Test (MMST)

Etwa 50% aller ALS-Patienten leiden unter zusätzlichen kognitiven Einschränkungen [Phukan et al. 2007]. Dazu gehören besonders Erkrankungen wie die Frontotemporale Demenz (FTD) [Abrahams et al. 1996], die Frontotemporale Lobärdegeneration (FTLD) [Brun et al. 1994] oder andere Demenzformen. Die Durchführung des Mini Mental Status Test in dieser Arbeit sollte demenzielle Einschränkungen der Patienten aufdecken. Nur 3 der insgesamt 29 Untersuchten erreichten Punktwerte, die eine beginnende Demenzerkrankung andeuten würden. Dagegen sprechen zahlreiche Veränderungen der Hirnsubstanz, die sich auch mit allen Korrelationsparametern dieser Studie decken. Dazu gehören insbesondere Volumenverluste von grauer und weißer Substanz im gesamten Frontallappen, die nicht nur in Zusammenhang mit extramotorischem Befall bei ALS beschrieben wurden [Smith 1960, Brownell et al. 1970, Kato et al. 1993, Andreadou et al. 1998, Ellis et al. 2001, Grosskreutz et al. 2006, Mezzapesa et al. 2007], sondern auch bei diversen anderen zerebralen Erkrankungen auftauchen, zum Beispiel der frontotemporalen und semantischen Demenz [Rosen et al. 2002a] oder der primär progressiven Aphasie [Rosen et al. 2002b].

Die präfrontale Rinde mit Gyrus frontalis medius und inferior ist als Zentrum für unzählige kognitive Leistungen, wie kombinatorische Fähigkeiten, Aspekte des Kurzzeitgedächtnisses und Reaktionssteuerungen, bekannt. Eine Schädigung dieser Hirnareale führt zur Verminderung intellektueller Fähigkeiten, des psychischen und motorischen Antriebs und der Konzentrationsfähigkeit. Offensichtlich war jedoch keines dieser Symptome vollständig bei unseren Patienten ausgeprägt. Eine mögliche Ursache liegt in der Methode der Voxel-basierten Morphometrie begründet. Wie oben beschrieben, handelt es sich bei dieser Untersuchung um eine Analyse auf statistischer Ebene, bei der kleinste Unterschiede der Volumina von grauer und weißer Substanz gefiltert und auf ihre Signifikanz geprüft werden. Einige VBM-Studien detektierten bereits zerebrale Veränderungen bei Patienten, die noch keine klinischen Symptome zeigten. Auf der anderen Seite ist bekannt, dass Menschen auch größere Substanzverluste im Bereich des Frontallappens noch sehr gut kompensieren können, ohne dass sich bereits definierte Symptome manifestieren. Erst die Erhebung eines kompletten und spezifischen neurologischen Status mit sensitiveren Tests als dem MMST oder der FAB würden funktionelle Einschränkungen aufdecken können.

Die positive Korrelation zwischen den Ergebnissen des MMST und Atrophien von Hirnsubstanzen kann genauso verstanden werden, wie die der anderen Korrelationsparameter: Je schlechter die Punktwerte der Patienten waren, desto

geringer war das Volumen in bestimmten Hirnarealen, bzw. je besser Punktwerte waren, desto größer war das Substanzvolumen. Eine weitere Korrelation des MMST gab es im Temporallappen. Die atrophierten Brodmann-Areale 21 und 22 im Gyrus temporalis medius fassen das Wernicke-Areal für Sprachverständnis, Erinnerung und Aufmerksamkeit. Auch BA 38 im Gyrus temporalis superior ist für Sprach- und Gedächtnisaspekte zuständig. Ebenso ergaben sich Affektionen des Thalamus mit dem Nucleus dorsalis medius und dem Pulvinar für die zentrale Sprachverarbeitung oder des Precuneus, der unter anderem für komplexes Sprachverständnis zuständig ist. Dazu kommt die Beteiligung des Gyrus frontalis inferior, in dem sich das motorische Sprachzentrum (Broca-Areal) befindet. Zusätzlich dienen der Gyrus cinguli und der Gyrus parahippocampalis im Limbischen System den Lern-, Gedächtnis- und Erinnerungsfunktionen. Das alles sind Qualitäten, die im MMST geprüft werden und bei Einschränkungen zu geringeren Endpunktzahlen führen. Atrophiezeichen von Strukturen des Limbischen Systems finden sich unter anderem auch bei Restless-legs-Syndrom [Unrath et al. 2008] sowie bei semantischer- oder Alzheimer-Demenz [Rosen et al. 2002a, Boxer et al. 2003, Lee et al. 2009, Choo et al. 2010, Bosch et al. 2010].

Weiterhin werden im Test motorische Aufgaben, wie ein Blatt falten oder einen Satz schreiben, abverlangt. Hierfür wird die Willkürmotorik gebraucht, die bekanntlich bei ALS-Patienten beeinträchtigt ist. In diesem Zusammenhang ergaben sich positive Korrelationen mit zentralen motorischen Gebieten, wie dem Gyrus praecentralis beidseits, dem Lobulus paracentralis des Frontallappens sowie dem Mittelhirn, der Pons und der Medulla oblongata, die die Pyramidenbahn für willkürliche Bewegungen ins Rückenmark führen. Zusätzlich zeigten sich degenerative Prozesse der weißen Substanz in der rechten Insula, die zu den vestibulären Kortexarealen gehört und der Lage- und Bewegungswahrnehmung dient.

Die Substanzdefekte im Gyrus fusiformis, dem Claustrum und der Amygdala stellen im Zusammenhang mit dem MMST unklar spezifizierte Regionen dar.

5.2.2.4 Frontal Assessment Battery (FAB)

In Ergänzung zum Mini Mental Status Test ist die Frontal Assessment Battery ein sensitiver Test zur Erfassung frontaler Funktionseinschränkungen. Vergleichbar mit den Ergebnissen der MMST, ergaben sich auch für die FAB kaum Einschränkungen bei den Studienpatienten: im Mittel wurden 16,9 der maximal möglichen 18 Punkte erreicht. Dieses Resultat lässt sich allerdings nur eingeschränkt beurteilen, weil nur 21 von 30 Patienten am FAB-Test teilnehmen konnten. Die restlichen 9 Patienten waren durch

Dysarthrie, Paraparesen oder Plegien derart beeinträchtigt, dass die erzielten FAB-Ergebnisse nicht mehr aussagekräftig gewesen wären. Diese Patienten befanden sich also schon in fortgeschrittenen Krankheitsstadien, was im Bezug auf das Resultat der FAB eine Positivauslese an Probanden bedeutet. Denn gerade solche Patienten hätten eher frontale Veränderungen gezeigt, als diejenigen, die sich noch in Anfangsstadien der Erkrankung befinden oder schwächer ausgeprägte Symptome zeigen.

Dennoch konnten auch hier signifikante Ergebnisse nachgewiesen werden, die mit einer Volumenabnahme der Hirnsubstanz mit geringeren Punktwerten im Fragebogen positiv korrelierten. Das betraf zum einen das anteriore Cingulum (BA 32) im Limbischen System, das sowohl graue als auch weiße Substanzverluste aufwies und neben Gedächtnisaufgaben auch mit dem Gyrus praecentralis zur Planung motorischer Antworten dient. Zum anderen waren weiße Substanzstrukturen im Mittelhirn, der Pons und der Medulla oblongata betroffen, deren Rolle bei motorischen Funktionen auf bulärer und spinaler Ebene bereits ausführlich diskutiert wurde (siehe Abschnitt 5.2.2.1). Affektionen des Corpus callosum für interhemisphärischen Faseraustausch zwischen paarigen Rindenarealen wie dem Motokortex und anderen motorischen Regionen, erscheinen im Zusammenhang der ALS-Pathogenese logisch und wurden bereits neuropathologisch bei ALS beschrieben [Smith 1960]. Zusätzlich erscheinen Schädigungen des Corpus callosum auch bei selteneren Motoneuronerkrankungen, wie der primären Lateralsklerose, der hereditären spastischen Paraplegie oder dem Kennedy-Syndrom HSP [Kassubek et al. 2007b, Unrath et al. 2010b].

5.2.2.5 Körperfunktion (KöFu) des Short Form 36

Da sich die Studienpatienten entsprechend den Ergebnissen des SF-36 in ihrer körperlichen Funktionsfähigkeit am stärksten eingeschränkt fühlten, wurde dieser Subscore (KöFu) als Korrelationsparameter für die VBM-Analysen verwendet. Ein direkt proportionaler Zusammenhang zwischen den KöFu-Ergebnissen und zerebralen Substanzverlusten zeigte sich jedoch mehr in extra-motorischen Gebieten wie dem thalamischen Pulvinar zur zentralen Sprachverarbeitung, präfrontalen Kortexarealen für kognitive Leitungen sowie weitere parietale, occipitale und temporale Bereiche für die Verarbeitung und Integration visueller und auditorischer Impulse. Ebenfalls eher unspezifisch in diesem Zusammenhang sind die Marklageratrophien im posterioren Cingulum, welches auch in die Verarbeitung visueller, auditorischer und somatosensibler Impulse eingreift und damit unter anderem mit dem Gyrus postcentralis in Verbindung steht, dessen Substanzverluste hier wiederum wohl eher

übergreifenden Degenerationsprozessen zuzuschreiben sind. Lediglich der Lobulus paracentralis des Frontallappens ist als medialer Teil des Motokortex betroffen und kann für Einschränkungen in motorischen Funktionen mit verantwortlich sein.

5.2.2.6 Erkrankungsdauer

Die durchschnittliche Krankheitsdauer vom Auftreten des Erstsymptoms bis zur MRT-Messung dieser Arbeit betrug bei den Studienpatienten im Mittel 31,8 Monate von minimal 3 bis maximal 236 Monate. In die Untersuchungen wurden auch Patienten eingeschlossen, die zum MRT-Zeitpunkt nur unter dem Verdacht einer ALS standen, sodass auch einige frühe Erkrankungsstadien erfasst werden konnten. Im Verlauf der Studie bestätigte sich der Verdacht für alle Probanden. Bei den Korrelationsanalysen mit der Erkrankungsdauer handelt es sich um negative Korrelationen. Das heißt, dass mit zunehmender Erkrankungsdauer, und damit fortschreitender Krankheit, die Hirnvolumina einzelner Regionen abnehmen.

Atrophien fanden sich diesbezüglich im Marklager der weißen Substanz in motorischen Arealen, wie dem Gyrus praecentralis, dem frontalen Lobulus paracentralis und der Medulla oblongata, die neben zahlreichen Faserverbindungen auch den corticospinalen Trakt führt, dessen FLAIR-Signalveränderungen auch bei Hecht und Mitarbeitern [2001] mit der Krankheitsdauer von ALS-Patienten korrelierten. Entsprechend der Hypothese über die Ausbreitung und das Übergreifen der Degenerationsprozesse auf angrenzende Hirnareale im Verlauf der Krankheit, fanden sich auch Substanzveränderungen in an den primär betroffenen Gyrus praecentralis angrenzenden Hirnarealen des Frontallappens (Lobus frontalis, subgyral und Gyrus frontalis medius) und des Parietallappens (Gyrus postcentralis). Weiterhin decken sich hier signifikante regionale Veränderungen mit weiteren Funden aus anderen Korrelationsanalysen: Dazu gehören die Veränderungen von Strukturen des Limbischen Systems mit Gyrus cinguli und Gyrus parahippocampalis, die vor allem weiße Substanzverluste verzeichneten, ebenso wie die Größenabnahme der Amygdala, die bekanntlich für die Abspeicherung emotional betonter Gedächtnisinhalte verantwortlich ist, oder Atrophien im Bereich des Gyrus fusiformis, der dem Erkennen von Gesichtern dient. Diese zerebralen Regionen waren in dem von uns untersuchten Patientenkollektiv die am häufigsten und am stärksten betroffenen Gebiete.

5.2.2.7 Zusammenfassung der eigenen Ergebnisse

Folgende Ergebnisse erbrachte die vorliegende Arbeit:

- Volumenveränderungen (Vermehrung und Verminderung) von grauer und weißer Substanz, vor allem in extra-motorischen Hirnarealen des Frontal-, Parietal-, Occipital- und Temporallappens, im Gruppenvergleich zwischen ALS-Patienten und gesunden Kontrollen.
- Die Ergebnisse der Substanzverluste korrelieren mit dem ALSFRS-R und seinen 4 Subscores, dem EuroQoL-5D mit der VAS und dem LQI, dem MMST, dem FAB, der KöFu des Sf-36 sowie der Erkrankungsdauer der Patienten, sowohl in motorischen als auch in extra-motorischen Regionen.
- Besonders deutlich ist die Korrelation von Volumenänderungen der weißen Substanz mit der Krankheitsschwere (ALSFRS-R) und der Erkrankungsdauer.
- Es ergab sich keine signifikante Korrelation zwischen Veränderungen der grauen Substanz und der Visuellen Analogskala des EuroQoL-5D.
- Zahlreiche Substanzveränderungen fanden sich in Hirnarealen, die auch bei Krankheiten mit kognitiven Funktionseinschränkungen betroffen sind. Klinisch ergaben sich keine signifikanten kognitiven Beeinträchtigungen der Studienpatienten im MMST und der FAB.
- Zusätzlich zeigten sich Gewebsaffektionen in Hirnregionen unklarer Spezifität, die keiner primär betroffenen zerebralen Struktur unmittelbar zugeordnet werden können.

Die Gewebsverluste, die sich bei den Gruppenvergleichen ergaben, fielen im Bereich motorischer Areale – besonders der grauen Substanz – minimal aus. ALS-typische Regionen, wie der Gyrus praecentralis mit der subgyralen weißen Substanz entsprechend Fasern des Corticospinalen Trakts, waren hier nicht betroffen. Möglicherweise waren bei dem Studienkollektiv diese Veränderungen zwar präsent, aber so gering ausgeprägt oder unspezifisch, dass sie im Verlauf der Vorverarbeitung der Daten (Normalisierung, Smoothing) einfach „weggeglättet“ wurden. Dieses Problem ist bereits bekannt und verdeutlicht, dass sich die Methodik der Voxel-basierten Morphometrie weiterentwickeln muss, um vor allem krankheitsspezifische Veränderungen mit höherer Sensitivität darstellen zu können. Die vorwiegende Degeneration von weißer Substanz im Vergleich zu Kortexatrophien der grauen

Substanz könnte ebenfalls durch Eigenschaften des Patientenkollektivs erklärbar sein, da eine DTI-Studie kürzlich zeigte, dass sALS-Patienten im Vergleich zu fALS-Patienten wesentlich größere und weitgreifendere Marklageraffektionen in motorischen und extramotorischen Regionen aufwiesen [Stanton et al. 2009]. Die Patienten, die an dieser Studie teilnahmen, waren zum größten Teil von sporadischer ALS betroffen.

Eine Volumenzunahme der grauen und weißen Substanz konnte bei den Gruppenanalysen ebenfalls nachgewiesen werden. Die der weißen Substanz und ihre möglichen Ursachen, wie fettige Degeneration mit anschließender Gliose oder Veränderungen des Myelinisierungsgrades der Axone, wurden bereits in Abschnitt 5.2.1.1 besprochen. Ähnliches kann auch für die graue Substanz zutreffen: die Substanzzunahme als Kompensationsmechanismus, um Zellverluste durch Degenerationsprozesse zu tilgen. Eine Vermehrung der grauen Substanz in früheren Krankheitsstadien wäre auch durch eine schon oftmals beschriebene reaktive Astrozytose zu erklären, die zu den degenerativen Prozessen bei ALS zu gehören scheint und sich genauso auch auf angrenzende extra-motorische Bereiche des Hirns ausweitet [Nagy et al. 1994]. Das zusätzliche Auftreten von Narbengewebe im weiteren Krankheitsverlauf führt dann zu grauen Substanzgliosen, die sich über die darunterliegende weiße Substanz bis ins Rückenmark fortsetzen [Wharton und Ince 2003] und die in der vorliegenden Arbeit detektierten Marklageraffektionen im Gyrus praecentralis und Hirnstamm erklären würden.

In den Korrelationsanalysen zeigten sich dann spezifischere Befallsmuster der motorischen Hirnbereiche. So korrelierten die Krankheitsschwere (ALSFRS-R) und die Erkrankungsdauer deutlich mit Marklageratrophien im Bereich des CST, ausgehend vom Gyrus praecentralis, über das Mittelhirn, in die Medulla oblongata und die Pons. Diese Resultate entsprechen ähnlichen Beobachtungen zahlreicher anderer Studien. Dazu gehören weiße Substanzverluste in VBM-Studien [Ellis et al. 2001, Kassubek et al. 2005], Hyperintensitäten des Gyrus praecentralis und des CST in MTI-Analysen [Kato et al. 1997, Tanabe et al. 1998, da Rocha et al. 2004], verminderte NAA-Konzentrationen im Motokortex und im Hirnstamm in der Magnetresonanztomographie [Pioro et al. 1994, Cwik et al. 1998] mit positiver Korrelation zur Krankheitsschwere [Wang et al. 2006], Hyperintensitäten des CST in T2-, Protonen- und FLAIR-Wichtungen [Goodin et al. 1988, Ishikawa et al. 1993, Abe et al. 1997, Waragai et al. 1997, Hecht et al. 2001, Basak et al. 2002, Hecht et al. 2002] oder Schädigungszeichen der Pyramidenbahn in DTI-Studien [Ellis et al. 1999, Graham et al. 2004, Karlsborg et al. 2004, Sach et al. 2004]. Auch neuropathologische Funde

bestärken Pyramidenbahn- und CST-Atrophien in deren gesamtem Verlauf [Probst 1897, Smith 1960].

Viele signifikante Veränderungen, die sich in den Korrelationsanalysen ergaben, sind für die jeweiligen Korrelationsparameter zwar unspezifisch, machen aber im Hinblick auf das komplexe Krankheitsbild und die Pathologie der ALS durchaus Sinn. Das betrifft hauptsächlich die Substanzdegenerationen in prämotorischen Hirngebieten und solchen, die mit motorischen Regionen in Verbindung stehen und motorische Handlungen maßgeblich beeinflussen. Zu diesen Arealen zählen unter anderem der Nucleus caudatus, der motorische Impulse aus dem Motokortex fördert oder unterdrückt, der Gyrus cinguli mit dem anterioren Cingulum, welches in die Planung motorischer Antworten eingreift, das darunter liegende Corpus callosum mit Faserverbindungen zwischen motorischen Arealen beider Hemisphären, Teile des Thalamus – ein Bestandteil des Regelkreises zur Verarbeitung und Integration motorischer Impulse – sowie die Amygdala für emotional ausgelöste motorische Reaktionen. Im weiteren Sinne kann auch der frontale Lobulus paracentralis und das motorische Sprachzentrum (Broca-Areal) im Gyrus frontalis inferior dazu gezählt werden. Solche Veränderungen wurden in dieser oder ähnlicher Art bereits von anderen Autoren beschrieben. Es herrscht jedoch Uneinigkeit darüber, inwieweit sie spezifisch für ALS oder andere Motoneuronenerkrankungen sind. So wurden beispielsweise Affektionen des Balkens in einigen ALS-VBM-Studien beschrieben [Abrahams et al. 2005, Kassubek et al. 2005], in anderen nicht [Chang et al. 2005, Grosskreutz et al. 2006, Thivard et al. 2007]. Dagegen tauchen sie bei anderen Erkrankungen, zum Beispiel bei der hereditären spastischen Paraplegie [Kassubek et al. 2007b] oder der progressiven supranukleären Paralyse [Ito et al. 2008], auf. Auch Thalamusveränderungen treten sowohl in Zusammenhang mit Amyotropher Lateralsklerose in neuropathologischen Ausführungen [Brownell et al. 1970] und PET-Studien [Dalakas et al. 1987], als auch bei anderen motorischen Erkrankungen, wie dem Parkinson-Tremor [Kassubek et al. 2002] oder dem Restless-legs-Syndrom [Etgen et al. 2005], auf.

Wie bereits erwähnt, besteht die Hypothese einer Ausbreitung und des Übergreifens neurodegenerativer Prozesse von initial betroffenen Arealen auf andere Hirnregionen. Dabei liegt die Vermutung nahe, dass nicht nur räumlich angrenzende Bereiche betroffen sind, sondern auch funktionell zusammengehörige zerebrale Strukturen. Letzteres untermauert beispielsweise die oben besprochene Degeneration prämotorischer Regionen. Die Beteiligung des Gyrus postcentralis sowie weiterer

parietaler, frontaler, temporalen und occipitaler Areale kann durch räumliche Beziehungen zustande kommen und wird seit Beginn der wissenschaftlichen Untersuchungen am ZNS von ALS-Patienten vermutet. Auch hier spielen wieder neuropathologische Studien eine ausschlaggebende Rolle für die Erstbeschreibung dieser vorwiegend extra-motorischen Affektionen. Neben M. Smith beschrieb auch B. Brownell frontotemporale und parietale Veränderungen bei ALS [Smith 1960, Brownell et al. 1970]. Spätere bildgebende Methoden, wie die Computertomographie oder die konventionelle Kernspintomographie, bestätigten diese Funde [Poloni et al. 1982, Kato et al. 1993, Andreadou et al. 1998, Peretti-Viton et al. 1999]. Jedoch ermöglichten erst spezielle kernspintomographische Techniken einen Einblick in das Ausmaß extra-motorischer Beteiligung und deren mögliche Zusammenhänge mit spezifischen Symptomen. So scheint die Hirnaktivierung in prae- und postcentralen Regionen und dem Thalamus in der funktionellen MRT bei bulbären Symptomen verringert zu sein [Mohammadi et al. 2009b]. Auch VBM-Studien [Ellis et al. 2001, Chang et al. 2005, Kassubek et al. 2005, Grosskreutz et al. 2006, Agosta et al. 2007, Mezzapesa et al. 2007, Thivard et al. 2007, Grossman et al. 2008] und DTI-Analysen [Grosskreutz et al. 2008, Sage et al. 2009, Agosta et al. 2010] ergaben ausgedehnte zerebrale Befallsmuster bei ALS.

Hinzu kommen Veränderungen in Hirngebieten, die weder durch direkte räumliche Verbindungen, noch durch funktionelle Zusammenhänge erklärbar wären. Derartige Regionen unklarer Spezifität könnten möglicherweise aus kompensatorischen Gründen betroffen sein. Eine Volumenzunahme wäre hier als Ausgleich von Substanzverlusten in anderen befallenen Arealen zu verstehen; also eine Art globaler Volumenausgleich einer regionalen Volumenabnahme. Eine andere Ursache könnte auch wieder in der VBM-Methodik und der Frage nach der Spezifität und Sensitivität der detektierten Veränderungen liegen. Eventuell können durch die Vorverarbeitung (Normalisierung, Smoothing) Ungenauigkeiten in der Lokalisation regionaler Veränderungen auftreten, die dadurch dann „unspezifisch gemacht“ werden und als Regionen unklarer Spezifität in den folgenden Analysen auftauchen [Unrath et al. 2010a].

Viele Veränderungen von Hirnsubstanz, die sich in den Ergebnissen dieser Arbeit gezeigt haben, sind mit der aktuellen Klinik unseres Patientenkollektives noch nicht vereinbar. Um herauszufinden, ob diese Veränderungen im Verlauf der Erkrankung dieser Patienten wirklich relevant werden, sind Verlaufskontrollen in Longitudinalstudien erforderlich. Die Dynamik einer Hirn- und Rückenmarksatrophie bei ALS konnte bereits durch Agosta et al. 2009[a und b] mittels Disffusion Tensor Imaging nachgewiesen

werden. Dies gilt es jetzt auch in Verlaufsstudien mit anderen Untersuchungsmethoden zu untermauern.

5.2.3 Kleinhirn

Das Kleinhirn als Ursprungsort der Koordination und Feinmotorik kann bei der Pathogenese der Amyotrophen Lateralsklerose durchaus eine Rolle spielen. Atrophien von Kleinhirnstrukturen sind in einigen Studien beschrieben worden [Kassubek et al. 2005] [Abrahams et al. 2005], in anderen nicht. In der vorliegenden Arbeit wurde das Kleinhirn aufgrund aufnahmebedingter, eingeschränkter Beurteilbarkeit nicht in die Ergebnisanalyse einbezogen, da die VBM zu starker Artefaktanfälligkeit an Grenzzonen ihrer zugrunde liegenden Bilddaten neigt und dann gehäuft falsch-positive Ergebnisse in diesen Bereichen auftreten können.

5.3 Ausblick in die Zukunft

5.3.1 Voxel-basierte Morphometrie und Diffusion Tensor Imaging

Das Intervall zwischen Krankheitsausbruch und der endgültigen Diagnose „ALS“ beträgt zurzeit im Mittel etwa 1 Jahr. Dabei durchlaufen viele Patienten eine große Anzahl unnötiger Diagnostikmaßnahmen, die häufig zu einer falschen Diagnose oder erst über Umwege zur richtigen Diagnose führen [Quereshi et al. 2009]. Die Anwendung moderner kernspintomographischer Methoden, wie VBM und DTI, dienen bereits jetzt der Erforschung physiologischer Alterungsprozesse [Good et al. 2001, Tisserand et al. 2002] und besitzen ein großes Potenzial, in Zukunft auch maßgeblich in den klinisch-diagnostischen Ablauf neurodegenerativer Erkrankungen integriert zu werden, bei denen konventionelle MR-Methoden bisher nur sehr unspezifische Veränderungen nachweisen konnten.

Bisher gelang es, mittels VBM selektive Veränderungen in den Cortices sowie der Pyramidenbahn und dem CST bei ALS zu lokalisieren sowie weitere nicht motorische Hirnareale zu identifizieren und mit klinischen Befunden zu korrelieren. Die größte Limitierung zur Anwendung der VBM im klinischen Alltag ist die Tatsache, dass die VBM-Analysen nur ausreichend validiert sind, wenn sie auf Basis von Gruppenuntersuchungen erfolgen [Unrath et al. 2010a]. Eine Anwendung auf

Einzelfallebene ist momentan für die Voxel-basierte Morphometrie nicht möglich, da sie die räumliche Ausbreitung regionaler Veränderungen nicht ausreichend spezifisch aufzeigen kann. Dennoch eignet sich die Methode sehr gut, um erkrankungsbezogene neurologische Pathologien zu identifizieren und dadurch ein besseres Verständnis der Krankheiten zu gewinnen.

Im Gegensatz zur VBM ist die DTI bereits ein Verfahren, das auch an Individualhirnen angewendet werden kann und nicht unbedingt einer Gruppenanalyse bedarf. Sie besitzt eine hohe Sensitivität für Fasertraktveränderungen, wobei die Faserintegrität durch den Grad der Myelinisierung oder eine Faserausdünnung selbst in einer verminderten Fraktionalen Anisotropie (FA) zur Darstellung kommt [Basser 1995]. Dies impliziert einen weiteren Vorteil der DTI gegenüber der VBM: Die individuelle Ausprägung der weißen Substanz ist zwischen einzelnen Probanden nicht so verschieden, wie die bei der grauen Substanz. Dementsprechend ist die DTI weniger artefaktanfällig und robuster gegenüber Fehlinterpretationen durch Vorverarbeitungsschritte. Diese Ergebnisse qualifizieren besonders die FA zu einem Verfahren, das in der Lage sein könnte, frühe Veränderungen bei Patienten mit erhöhtem ALS-Risiko aufzuspüren [Ng et al. 2008].

Eine Erweiterung des Untersuchungsspektrums auf das Rückenmark könnte eine Darstellung früher Veränderungen des 2. Motoneurons in den Vorderhornzellen ermöglichen. Dennoch ist auch diese Methode nicht vollkommen. Vor allem die auf der DTI beruhende Traktographie ist als Untersucher-abhängige Methode bekannt, was die Interpretation der Ergebnisse und deren Vergleichbarkeit untereinander deutlich erschwert [Wang und Melhem 2005]. Auch reicht die räumliche Auflösung der DTI bisher noch nicht aus, um einzelne Axone im Verlauf darzustellen.

Entsprechend den Guidelines der „European Federation of Neurological Societies“ (EFNS) von 2010 spielen VBM-Analysen und andere computerbasierte MR-Techniken, wie DTI, bisher keine relevante Rolle bei der Diagnostik und Verlaufskontrolle von Erkrankungen. Jedoch geben sie die klare Empfehlung, diese Methoden in klinische Studien zur Erweiterung des anatomischen und ätiopathologischen Verständnisses, vor allem neurodegenerativer Erkrankungen, einzubinden [Filippi et al. 2010].

Wichtig für die Zukunft und die Anwendung von VBM und DTI in der klinischen Praxis ist es, diese einzelnen Techniken zu multiparametrischen Analysen zu verbinden – auch unter Verwendung anderer MR-Verfahren, wie dem fMRT – um umfassende und sich ergänzende Informationen über strukturelle und funktionelle Vorgänge von Erkrankungen zu erhalten [Unrath et al. 2010a]. Es muss auch eine Anpassung

erfolgen, die aus den primär gruppenbasierten Analysen eine Methode macht, die eine für den Kliniker besser nutzbare, automatisierte MRT-Diagnostik auf Einzelfallebene darstellt. Dies wurde in einigen Bereichen bereits realisiert: Die DTI wird in der Neurochirurgie beim „presurgical mapping“ [Kassubek und Juengling 2007a], bei der Diagnostik der Chorea Huntington [Huppertz et al. 2008] oder bei der Demenzdiagnostik [Kloppel et al. 2008] erfolgreich angewendet.

Zugleich definieren aber die Gruppenanalysen krankheitsspezifische Areale, die bei der Individualdiagnostik dann als Zielstrukturen dienen, sodass sich einzelne computerbasierte MR-Techniken untereinander ergänzen und so für die klinische Routinediagnostik genutzt werden können. Diese Definition krankheitsspezifischer Regionen und Veränderungen kann jedoch nur auf der Basis großer Untersuchungskollektive in Gruppenanalysen erfolgen. Aus diesem Grund zeigt sich ein wissenschaftlicher Trend weg von Einzelstudien hin zu großen Multicenterstudien, in denen nationale und internationale Zentren ihre Daten sammeln und dadurch Probandenkollektive in enormer Größe erhalten.

5.3.2 Datenpooling in Multicenter-Studien

Um herauszufinden, ob sich die Ergebnisse dieser Studie tatsächlich durch eine Vergrößerung des Probandenkollektivs bestätigen oder gar spezifizieren lassen, wurden Daten aus Hannover zu den Jenaer Bilddaten rekrutiert und gemeinsam analysiert.

Deutlich wird, dass sich vor allem Funde im Frontal- und Temporallappen decken und erweitern. Auch die Affektion extra-motorischer Regionen, wie Strukturen des Limbischen Systems (Gyrus cinguli, Gyrus parahippocampalis), tauchen hier wieder auf. Zusätzliche Atrophiezeichen finden sich bei den gepoolten Daten im Marklager des Gyrus praecentralis, wogegen die detektierten Jenaer Veränderungen im Thalamus oder der Medulla oblongata nun nicht mehr auftauchen. Insgesamt scheinen sich die Ergebnisse jetzt noch mehr mit denen anderer Studien zu decken, in denen frontale, parietale und temporale Veränderungen im Vordergrund stehen.

Folglich besteht aber die Frage, ob Volumenänderungen, die in Jena gemessen wurden und nun bei der Analyse der gepoolten Daten nicht mehr auftreten, einfache falsch-positive „Ausreißer“ waren, oder ob sie tatsächlich relevante Veränderungen darstellten. Eine befriedigende Antwort auf diese Frage kann noch nicht geliefert werden. Tatsache ist aber, dass einige Faktoren bei der Zusammenfassung von Daten berücksichtigt werden müssen, um Artefakte und Fehlerquellen so gering wie möglich

zu halten. Eine Grundlage für relevante Ergebnisse in Zentren-übergreifenden Studien sind die Einstellungen der den Analysen zugrunde liegenden T1-Aufnahmen, was bereits unter Abschnitt 5.1.3.1 angesprochen wurde. Unterschiedliche T1-Aufnahmeparameter können demnach zu verschiedenen Grauwertzuordnungen in der VBM-Analyse führen und so falsch-positive Ergebnisse bedingen. Um das beim Datenpooling mit Hannover zu unterbinden, wurde eine Bias-Variable in die statistische Auswertung eingefügt, auf die diese Unterschiede bezogen werden können, ohne dass Fehlinterpretationen auftreten. Eine weitere Fehlerquelle ist das Preprocessing der Daten. Die hier verwendeten Bilder aus Hannover waren bereits vorverarbeitet. Das geschah möglicherweise unter geringfügig anderen Bedingungen als in Jena. Beispielsweise kann eine ältere MATLAB- oder SPM-Version verwendet worden sein, bei denen die Einstellungen für Normalisierung, Segmentierung und Smoothing von denen unserer Versionen abweichen.

Insgesamt stellen Multicenter-Studien in Zukunft einen wichtigen Teil und einen nächsten großen Schritt in der Erforschung neurodegenerativer Erkrankungen – wie ALS – dar. Die Kombination verschiedener MRT-Techniken, wie VBM, DTI oder fMRT, wird dabei unentbehrlich sein, um die Sensitivität dieser Methoden in der Darstellung von Krankheitsverläufen bei (ALS-)Patienten einschätzen und optimieren zu können [Turner et al. 2011]. Werden dabei Fehlerquellen, wie unterschiedliche klinisch-neurologische Charakterisierungen der Patienten, abweichende Voreinstellungen der T1-Daten, verschiedene Vorverarbeitungsparameter oder auch unterschiedliche Analysemethoden nach klassischem [Ashburner und Friston 2000] oder optimiertem VBM-Protokoll [Good et al. 2001] berücksichtigt, ebnen Multicenter-Studien den Weg für den Einzug computerbasierter MRT-Methoden in den klinischen Alltag.

6. Literaturverzeichnis

- Abe K, Fujimura H, Kobayashi Y, Fujita N, Yanagihara T. 1997. *Degeneration of the pyramidal tracts in patients with amyotrophic lateral sclerosis. A premortem and postmortem magnetic resonance imaging study.* J Neuroimaging, 7 (4):208-212.
- Abell F, Krams M, Ashburner J, Passingham R, Friston K, Frackowiak R, Happe F, Frith C, Frith U. 1999. *The neuroanatomy of autism: a voxel-based whole brain analysis of structural scans.* Neuroreport, 10 (8)(Turner et al. 2009, Ashburner und Friston 1999):1647-1651.
- Abrahams S, Goldstein LH, Kew JJ, Brooks DJ, Lloyd CM, Frith CD, Leigh PN. 1996. *Frontal lobe dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. A PET study.* Brain, 119:2105-2120.
- Abrahams S, Goldstein LH, Suckling J, Ng V, Simmons A, Chitnis X, Atkins L, Williams SC, Leigh PN. 2005. *Frontotemporal white matter changes in amyotrophic lateral sclerosis.* J Neurol, 252 (3):321-331.
- Agosta F, Gorno-Tempini ML, Pagani E, Sala S, Caputo D, Perini M, Bartolomei I, Fruguglietti ME, Filippi M. 2009a. *Longitudinal assessment of grey matter contraction in amyotrophic lateral sclerosis: A tensor based morphometry study.* Amyotroph Lateral Scler, 10 (3):168-174.
- Agosta F, Pagani E, Rocca MA, Caputo D, Perini M, Salvi F, Prella A, Filippi M. 2007. *Voxel-based morphometry study of brain volumetry and diffusivity in amyotrophic lateral sclerosis patients with mild disability.* Hum Brain Mapp, 28 (12):1430-1438.
- Agosta F, Pagani E, Petrolini M, Caputo D, Perini M, Prella A, Salvi F, Filippi M. 2010. *Assessment of white matter tract damage in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a diffusion tensor MR imaging tractography study.* AJNR Am J Neuroradiol, 31 (8):1457-1461.
- Agosta F, Rocca MA, Valsasina P, Sala S, Caputo D, Perini M, Salvi F, Prella A, Filippi M. 2009b. *A longitudinal diffusion tensor MRI study of the cervical cord and brain in amyotrophic lateral sclerosis patients.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 80 (1):53-55.
- Al-Sarraj S, Maekawa S, Kibble M, Everall I, Leigh N. 2002. *Ubiquitin-only intraneuronal inclusion in the substantia nigra is a characteristic feature of motor neurone disease with dementia.* Neuropathol Appl Neurobiol, 28 (2):120-128.
- Andersen PM, Borasio GD, Dengler R, Hardiman O, Kollewe K, Leigh PN, Pradat PF, Silani V, Tomik B. 2005. *EFNS task force on management of amyotrophic lateral sclerosis: guidelines for diagnosing and clinical care of patients and relatives.* Eur J Neurol, 12 (12):921-938.
- Andreadou E, Sgouropoulos P, Varelas P, Gouliamos A, Papageorgiou C. 1998. *Subcortical frontal lesions on MRI in patients with motor neurone disease.* Neuroradiology, 40 (5):298-302.

- Andrus PK, Fleck TJ, Gurney ME, Hall ED. 1998. *Protein oxidative damage in a transgenic mouse model of familial amyotrophic lateral sclerosis*. J Neurochem, 71 (5):2041-2048.
- Ashburner J, Friston KJ. 1999. *Nonlinear spatial normalization using basis functions*. Hum Brain Mapp, 7 (4):254-266.
- Ashburner J, Friston KJ. 2000. *Voxel-based morphometry--the methods*. Neuroimage, 11 (6 Pt 1):805-821.
- Azzouz M, Ralph GS, Storkebaum E, Walmsley LE, Mitrophanous KA, Kingsman SM, Carmeliet P, Mazarakis ND. 2004. *VEGF delivery with retrogradely transported lentivector prolongs survival in a mouse ALS model*. Nature, 429 (6990):413-417.
- Barber SC, Shaw PJ. 2010. *Oxidative stress in ALS: key role in motor neuron injury and therapeutic target*. Free Radic Biol Med, 48 (5):629-641.
- Basak M, Erturk M, Oflazoglu B, Ozel A, Yildiz GB, Forta H. 2002. *Magnetic resonance imaging in amyotrophic lateral sclerosis*. Acta Neurol Scand, 105 (5):395-399.
- Basser PJ. 1995. *Inferring microstructural features and the physiological state of tissues from diffusion-weighted images*. NMR Biomed, 8 (7-8):333-344.
- Beaulieu C. 2002. *The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review*. NMR Biomed, 15 (7-8):435-455.
- Bennett IJ, Madden DJ, Vaidya CJ, Howard DV, Howard JH, Jr. 2010. *Age-related differences in multiple measures of white matter integrity: A diffusion tensor imaging study of healthy aging*. Hum Brain Mapp, 31 (3):378-390.
- Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V. 1994. *A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis*. ALS/Riluzole Study Group. N Engl J Med, 330 (Brenneis et al. 2004):585-591.
- Bento-Abreu A, Van Damme P, Van Den Bosch L, Robberecht W. 2010. *The neurobiology of amyotrophic lateral sclerosis*. Eur J Neurosci, 31 (12):2247-2265.
- Block, F. und Kosinski, C. M. *Glutamatantagonisten in der Neurologie*. Nervenarzt 2001;72:393-405
- Borasio GD, Miller RG. 2001. *Clinical characteristics and management of ALS*. Semin Neurol, 21 (2):155-166.
- Bosch B, Arenaza-Urquijo EM, Rami L, Sala-Llonch R, Junque C, Sole-Padullés C, Pena-Gomez C, Bargallo N, Molinuevo JL, Bartres-Faz D. 2010. *Multiple DTI index analysis in normal aging, amnesic MCI and AD. Relationship with neuropsychological performance*. Neurobiol Aging.
- Bowling AC, Schulz JB, Brown RH, Jr., Beal MF. 1993. *Superoxide dismutase activity, oxidative damage, and mitochondrial energy metabolism in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis*. J Neurochem, 61 (6):2322-2325.

- Boxer AL, Rankin KP, Miller BL, Schuff N, Weiner M, Gorno-Tempini ML, Rosen HJ. 2003. *Cinguloparietal atrophy distinguishes Alzheimer disease from semantic dementia*. Arch Neurol, 60 (7):949-956.
- Bradley WG, Good P, Rasool CG, Adelman LS. 1983. *Morphometric and biochemical studies of peripheral nerves in amyotrophic lateral sclerosis*. Ann Neurol, 14 (3):267-277.
- Brazier J, Jones N, Kind P. 1993. *Testing the validity of the Euroqol and comparing it with the SF-36 health survey questionnaire*. Qual Life Res, 2 (3):169-180.
- Brenneis C, Seppi K, Schocke M, Benke T, Wenning GK, Poewe W. 2004. *Voxel based morphometry reveals a distinct pattern of frontal atrophy in progressive supranuclear palsy*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 75 (2):246-249.
- Brett M, Johnsrude IS, Owen AM. 2002. *The problem of functional localization in the human brain*. Nat Rev Neurosci, 3 (3):243-249.
- Brion S, Plas J. 1986. *Lesions of the motor cortex in amyotrophic lateral sclerosis*. Encephale, 12 (2):81-87.
- Brockington A, Wharton SB, Fernando M, Gelsthorpe CH, Baxter L, Ince PG, Lewis CE, Shaw PJ. 2006. *Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in the central nervous system in amyotrophic lateral sclerosis*. J Neuropathol Exp Neurol, 65 (1):26-36.
- Brooks, B. R., Miller, R. G., Swash, M. und Munsat, T. L. *El Escorial Revisited: Revised Criteria for the Diagnosis of Amyotrophic Lateral Sclerosis*. World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases. 1998 Available at:<http://www.wfnals.org/guidelines/1998elescorial/elescorial1998.htm>.
- Brownell B, Oppenheimer DR, Hughes JT. 1970. *The central nervous system in motor neurone disease*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 33 (3):338-357.
- Bruening W, Roy J, Giasson B, Figlewicz DA, Mushynski WE, Durham HD. 1999. *Up-regulation of protein chaperones preserves viability of cells expressing toxic Cu/Zn-superoxide dismutase mutants associated with amyotrophic lateral sclerosis*. J Neurochem, 72 (2):693-699.
- Brun A, Gustafson L, Passant U. 1994. *A new kind of degenerative dementia. Localization, rather than type is significant in frontal lobe dementia*. Lakartidningen, 91 (50):4751-4757.
- Bullinger M. 1996. *Assessment of health related quality of life with the SF-36 Health Survey*. Rehabilitation (Stuttg), 35 (3):XVII-XXVII; quiz XXVII-XXIX.
- Buratti E, Baralle FE. 2009. *The molecular links between TDP-43 dysfunction and neurodegeneration*. Adv Genet, 66:1-34.
- Buratti E, Baralle FE. 2008. *Multiple roles of TDP-43 in gene expression, splicing regulation, and human disease*. Front Biosci, 13:867-878.

- Buratti E, Brindisi A, Giombi M, Tisminetzky S, Ayala YM, Baralle FE. 2005. *TDP-43 binds heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A/B through its C-terminal tail: an important region for the inhibition of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator exon 9 splicing*. J Biol Chem, 280 (45):37572-37584.
- Burton EJ, McKeith IG, Burn DJ, Williams ED, O'Brien JT. 2004. *Cerebral atrophy in Parkinson's disease with and without dementia: a comparison with Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and controls*. Brain, 127 (Pt 4):791-800.
- Burzynska AZ, Preuschhof C, Backman L, Nyberg L, Li SC, Lindenberger U, Heekeren HR. 2010. *Age-related differences in white matter microstructure: region-specific patterns of diffusivity*. Neuroimage, 49 (3):2104-2112.
- Buss A, Brook GA, Kakulas B, Martin D, Franzen R, Schoenen J, Noth J, Schmitt AB. 2004. *Gradual loss of myelin and formation of an astrocytic scar during Wallerian degeneration in the human spinal cord*. Brain, 127 (Pt 1):34-44.
- Cedarbaum JM, Stambler N. 1997. *Performance of the Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale (ALSFRS) in multicenter clinical trials*. J Neurol Sci, 152 Suppl 1:S1-9.
- Cedarbaum JM, Stambler N, Malta E, Fuller C, Hilt D, Thurmond B, Nakanishi A. 1999. *The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function*. BDNF ALS Study Group (Phase III). J Neurol Sci, 169 (1-2):13-21.
- Chan S, Shungu DC, Douglas-Akinwande A, Lange DJ, Rowland LP. 1999. *Motor neuron diseases: comparison of single-voxel proton MR spectroscopy of the motor cortex with MR imaging of the brain*. Radiology, 212 (3):763-769.
- Charcot JM. 1865. *Sclérose des cordons latéraux de la moelle épinière chez une femme hystérique atteinte de contracture permanente des quatres membres*. Bull Soc Med (Paris) 24-35
- Charcot JM. 1874. *Sclérose latérale amyotrophique*. In: Oeuvres Complètes. Paris: Bureaux du Progrès Médical, Vol 2:249-266
- Chang JL, Lomen-Hoerth C, Murphy J, Henry RG, Kramer JH, Miller BL, Gorno-Tempini ML. 2005. *A voxel-based morphometry study of patterns of brain atrophy in ALS and ALS/FTLD*. Neurology, 65 (1):75-80.
- Cheung G, Gawel MJ, Cooper PW, Farb RI, Ang LC, Gawal MJ. 1995. *Amyotrophic lateral sclerosis: correlation of clinical and MR imaging findings*. Radiology, 194 (1):263-270.
- Chio A, Calvo A, Moglia C, Mazzini L, Mora G. 2011. *Phenotypic heterogeneity of amyotrophic lateral sclerosis: a population based study*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 82 (7):740-746.
- Choo IH, Lee DY, Oh JS, Lee JS, Lee DS, Song IC, Youn JC, Kim SG, Kim KW, Jhoo JH, Woo JI. 2010. *Posterior cingulate cortex atrophy and regional cingulum disruption in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease*. Neurobiol Aging, 31 (5):772-779.

- Chou SM, Norris FH. 1993. *Amyotrophic lateral sclerosis: lower motor neuron disease spreading to upper motor neurons*. Muscle Nerve, 16 (8):864-869.
- Ciccarelli O, Behrens TE, Johansen-Berg H, Talbot K, Orrell RW, Howard RS, Nunes RG, Miller DH, Matthews PM, Thompson AJ, Smith SM. 2009. *Investigation of white matter pathology in ALS and PLS using tract-based spatial statistics*. Hum Brain Mapp, 30 (2):615-624.
- Collard JF, Cote F, Julien JP. 1995. *Defective axonal transport in a transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis*. Nature, 375 (6526):61-64.
- Cudkovic ME, McKenna-Yasek D, Chen C, Hedley-Whyte ET, Brown RH, Jr. 1998. *Limited corticospinal tract involvement in amyotrophic lateral sclerosis subjects with the A4V mutation in the copper/zinc superoxide dismutase gene*. Ann Neurol, 43 (6):703-710.
- Cwik VA, Hanstock CC, Allen PS, Martin WR. 1998. *Estimation of brainstem neuronal loss in amyotrophic lateral sclerosis with in vivo proton magnetic resonance spectroscopy*. Neurology, 50 (1):72-77.
- Dalakas MC, Hatazawa J, Brooks RA, Di Chiro G. 1987. *Lowered cerebral glucose utilization in amyotrophic lateral sclerosis*. Ann Neurol, 22 (5):580-586.
- da Rocha AJ, Oliveira AS, Fonseca RB, Maia AC, Jr., Buainain RP, Lederman HM. 2004. *Detection of corticospinal tract compromise in amyotrophic lateral sclerosis with brain MR imaging: relevance of the T1-weighted spin-echo magnetization transfer contrast sequence*. AJNR Am J Neuroradiol, 25 (9):1509-1515.
- Devos D, Moreau C, Lassalle P, Perez T, De Seze J, Brunaud-Danel V, Destee A, Tonnel AB, Just N. 2004. *Low levels of the vascular endothelial growth factor in CSF from early ALS patients*. Neurology, 62 (11):2127-2129.
- Dickson D, Bergeron C, Hauw J-J, Jellinger KA, Lantos PL, Mizusawa H. 2003. *Neurodegeneration: The molecular Pathology of Dementia and Movement Disorders*. Basel: ISN Neuropath Press, 350-368
- Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. 2000. *The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside*. Neurology, 55 (11):1621-1626.
- Durham HD, Roy J, Dong L, Figlewicz DA. 1997. *Aggregation of mutant Cu/Zn superoxide dismutase proteins in a culture model of ALS*. J Neuropathol Exp Neurol, 56 (5):523-530.
- Dyck PJ, Stevens JC, Mulder DW, Espinosa RE. 1975. *Frequency of nerve fiber degeneration of peripheral motor and sensory neurons in amyotrophic lateral sclerosis. Morphometry of deep and superficial peroneal nerves*. Neurology, 25 (8):781-785.
- Eisen A, Schulzer M, MacNeil M, Pant B, Mak E. 1993. *Duration of amyotrophic lateral sclerosis is age dependent*. Muscle Nerve, 16 (1):27-32.
- Eisen A, Weber M. 2001. *The motor cortex and amyotrophic lateral sclerosis*. Muscle Nerve, 24 (4):564-573

- Ellis CM, Simmons A, Jones DK, Bland J, Dawson JM, Horsfield MA, Williams SC, Leigh PN. 1999. *Diffusion tensor MRI assesses corticospinal tract damage in ALS*. *Neurology*, 53 (5):1051-1058.
- Ellis CM, Suckling J, Amaro E, Jr., Bullmore ET, Simmons A, Williams SC, Leigh PN. 2001. *Volumetric analysis reveals corticospinal tract degeneration and extramotor involvement in ALS*. *Neurology*, 57 (9):1571-1578.
- Etgen T, Draganski B, Ilg C, Schroder M, Geisler P, Hajak G, Eisensehr I, Sander D, May A. 2005. *Bilateral thalamic gray matter changes in patients with restless legs syndrome*. *Neuroimage*, 24 (4):1242-1247.
- Feldmann A, Illes Z, Kosztolanyi P, Illes E, Mike A, Kover F, Balas I, Kovacs N, Nagy F. 2008. *Morphometric changes of gray matter in Parkinson's disease with depression: a voxel-based morphometry study*. *Mov Disord*, 23 (1):42-46.
- Figlewicz DA, Krizus A, Martinoli MG, Meininger V, Dib M, Rouleau GA, Julien JP. 1994. *Variants of the heavy neurofilament subunit are associated with the development of amyotrophic lateral sclerosis*. *Hum Mol Genet*, 3 (10):1757-1761.
- Filippi M, Agosta F, Abrahams S, Fazekas F, Grosskreutz J, Kalra S, Kassubek J, Silani V, Turner MR, Masdeu JC. 2010. *EFNS guidelines on the use of neuroimaging in the management of motor neuron diseases*. *Eur J Neurol*, 17 (4):526-e520.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. 1975. *"Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician*. *J Psychiatr Res*, 12 (3):189-198.
- Forman MS, Trojanowski JQ, Lee VM. 2007. *TDP-43: a novel neurodegenerative proteinopathy*. *Curr Opin Neurobiol*, 17 (5):548-555.
- Gallagher JP. 1989. *Pathologic laughter and crying in ALS: a search for their origin*. *Acta Neurol Scand*, 80 (2):114-117.
- Geser F, Lee VM, Trojanowski JQ. 2010. *Amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal lobar degeneration: a spectrum of TDP-43 proteinopathies*. *Neuropathology*, 30 (2):103-112.
- Giorgio A, Watkins KE, Chadwick M, James S, Winmill L, Douaud G, De Stefano N, Matthews PM, Smith SM, Johansen-Berg H, James AC. 2010. *Longitudinal changes in grey and white matter during adolescence*. *Neuroimage*, 49 (1):94-103.
- Gitelman DR, Ashburner J, Friston KJ, Tyler LK, Price CJ. 2001. *Voxel-based morphometry of herpes simplex encephalitis*. *Neuroimage*, 13 (4):623-631.
- Gong YH, Parsadanian AS, Andreeva A, Snider WD, Elliott JL. 2000. *Restricted expression of G86R Cu/Zn superoxide dismutase in astrocytes results in astrocytosis but does not cause motoneuron degeneration*. *J Neurosci*, 20 (2):660-665.
- Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RN, Friston KJ, Frackowiak RS. 2001. *A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains*. *Neuroimage*, 14 (1 Pt 1):21-36.

- Goodin DS, Rowley HA, Olney RK. 1988. *Magnetic resonance imaging in amyotrophic lateral sclerosis*. Ann Neurol, 23 (4):418-420.
- Gordon PH, Cheng B, Katz IB, Mitsumoto H, Rowland LP. 2009. *Clinical features that distinguish PLS, upper motor neuron-dominant ALS, and typical ALS*. Neurology, 72 (22):1948-1952.
- Gould TW, Buss RR, Vinsant S, Prevette D, Sun W, Knudson CM, Milligan CE, Oppenheim RW. 2006. *Complete dissociation of motor neuron death from motor dysfunction by Bax deletion in a mouse model of ALS*. J Neurosci, 26 (34):8774-8786.
- Graham JM, Papadakis N, Evans J, Widjaja E, Romanowski CA, Paley MN, Wallis LI, Wilkinson ID, Shaw PJ, Griffiths PD. 2004. *Diffusion tensor imaging for the assessment of upper motor neuron integrity in ALS*. Neurology, 63 (11):2111-2119.
- Gredal O, Pakkenberg H, Karlsborg M, Pakkenberg B. 2000. *Unchanged total number of neurons in motor cortex and neocortex in amyotrophic lateral sclerosis: a stereological study*. J Neurosci Methods, 95 (2):171-176.
- Grosskreutz J, Freadrich J, Kaufmann J, Bufler J, Dengler R, Heinze H J et al. 2004. *Cortical atrophy in ALS patients as detected by voxel-based morphometry*. Neurology, 62 (Suppl5):A279-80
- Grosskreutz J, Kaufmann J, Fradrich J, Dengler R, Heinze HJ, Peschel T. 2006. *Widespread sensorimotor and frontal cortical atrophy in Amyotrophic Lateral Sclerosis*. BMC Neurol, 6:17.
- Grosskreutz J, Peschel T, Unrath A, Dengler R, Ludolph AC, Kassubek J. 2008. *Whole brain-based computerized neuroimaging in ALS and other motor neuron disorders*. Amyotroph Lateral Scler, 9 (4):238-248.
- Grosskreutz J, Van Den Bosch L, Keller BU. 2010. *Calcium dysregulation in amyotrophic lateral sclerosis*. Cell Calcium, 47 (2):165-174.
- Grossman M, Anderson C, Khan A, Avants B, Elman L, McCluskey L. 2008. *Impaired action knowledge in amyotrophic lateral sclerosis*. Neurology, 71 (18):1396-1401.
- Gubbay SS, Kahana E, Zilber N, Cooper G, Pintov S, Leibowitz Y. 1985. *Amyotrophic lateral sclerosis. A study of its presentation and prognosis*. J Neurol, 232 (5):295-300.
- Gurney ME, Pu H, Chiu AY, Dal Canto MC, Polchow CY, Alexander DD, Caliendo J, Hentati A, Kwon YW, Deng HX, et al. 1994. *Motor neuron degeneration in mice that express a human Cu,Zn superoxide dismutase mutation*. Science, 264 (5166):1772-1775.
- Hadano S, Hand CK, Osuga H, Yanagisawa Y, Otomo A, Devon RS, Miyamoto N, Showguchi-Miyata J, Okada Y, Singaraja R, Figlewicz DA, Kwiatkowski T, Hosler BA, Sagie T, Skaug J, Nasir J, Brown RH, Jr., Scherer SW, Rouleau GA, Hayden MR, Ikeda JE. 2001. *A gene encoding a putative GTPase regulator is mutated in familial amyotrophic lateral sclerosis 2*. Nat Genet, 29 (2):166-173.

- Hammer RP, Jr., Tomiyasu U, Scheibel AB. 1979. *Degeneration of the human Betz cell due to amyotrophic lateral sclerosis*. Exp Neurol, 63 (2):336-346.
- Hecht MJ, Fellner F, Fellner C, Hilz MJ, Heuss D, Neundorfer B. 2001. *MRI-FLAIR images of the head show corticospinal tract alterations in ALS patients more frequently than T2-, T1- and proton-density-weighted images*. J Neurol Sci, 186 (1-2):37-44.
- Hecht MJ, Fellner F, Fellner C, Hilz MJ, Neundorfer B, Heuss D. 2002. *Hyperintense and hypointense MRI signals of the precentral gyrus and corticospinal tract in ALS: a follow-up examination including FLAIR images*. J Neurol Sci, 199 (1-2):59-65.
- Herold R, Feldmann A, Simon M, Tenyi T, Kover F, Nagy F, Varga E, Fekete S. 2009. *Regional gray matter reduction and theory of mind deficit in the early phase of schizophrenia: a voxel-based morphometric study*. Acta Psychiatr Scand, 119 (3):199-208.
- Hirano A, Kurland LT, Krooth RS, Lessell S. 1961. *Parkinsonism-dementia complex, an endemic disease on the island of Guam. I. Clinical features*. Brain, 84:642-661.
- Hirano A, Kurland LT, Sayre GP. 1967. *Familial amyotrophic lateral sclerosis. A subgroup characterized by posterior and spinocerebellar tract involvement and hyaline inclusions in the anterior horn cells*. Arch Neurol 16:232-243
- Hong YH, Lee KW, Sung JJ, Chang KH, Song IC. 2004. *Diffusion tensor MRI as a diagnostic tool of upper motor neuron involvement in amyotrophic lateral sclerosis*. J Neurol Sci, 227 (1):73-78.
- Hornyak M, Ahrendts JC, Spiegelhalder K, Riemann D, Voderholzer U, Feige B, van Elst LT. 2007. *Voxel-based morphometry in unmedicated patients with restless legs syndrome*. Sleep Med, 9 (1):22-26.
- Hosler BA, Siddique T, Sapp PC, Sailor W, Huang MC, Hossain A, Daube JR, Nance M, Fan C, Kaplan J, Hung WY, McKenna-Yasek D, Haines JL, Pericak-Vance MA, Horvitz HR, Brown RH, Jr. 2000. *Linkage of familial amyotrophic lateral sclerosis with frontotemporal dementia to chromosome 9q21-q22*. JAMA, 284 (13):1664-1669.
- Hsu JL, Van Hecke W, Bai CH, Lee CH, Tsai YF, Chiu HC, Jaw FS, Hsu CY, Leu JG, Chen WH, Leemans A. 2010. *Microstructural white matter changes in normal aging: a diffusion tensor imaging study with higher-order polynomial regression models*. Neuroimage, 49 (1):32-43.
- Hudson AJ, Kiernan JN. 1988. *Preservation of certain voluntary muscles in motoneurone disease*. Lancet, 1 (8586):652-653.
- Hughes JT. 1982. *Pathology of amyotrophic lateral sclerosis*. Adv Neurol, 36:61-74.
- Huppertz HJ, Kroll-Seger J, Danek A, Weber B, Dorn T, Kassubek J. 2008. *Automatic striatal volumetry allows for identification of patients with chorea-acanthocytosis at single subject level*. J Neural Transm, 115 (10):1393-1400.

- Ince PG, Lowe J, Shaw PJ. 1998. *Amyotrophic lateral sclerosis: current issues in classification, pathogenesis and molecular pathology*. Neuropathol Appl Neurobiol, 24 (2):104-117.
- Ishikawa K, Nagura H, Yokota T, Yamanouchi H. 1993. *Signal loss in the motor cortex on magnetic resonance images in amyotrophic lateral sclerosis*. Ann Neurol, 33 (2):218-222.
- Ishikawa T, Morita M, Nakano I. 2007. *Constant blood flow reduction in premotor frontal lobe regions in ALS with dementia - a SPECT study with 3D-SSP*. Acta Neurol Scand, 116 (5):340-344.
- Ito S, Makino T, Shirai W, Hattori T. 2008. *Diffusion tensor analysis of corpus callosum in progressive supranuclear palsy*. Neuroradiology, 50 (11):981-985.
- Iwasaki Y, Kinoshita M, Ikeda K, Takamiya K, Shiojima T. 1991. *MRI in patients with amyotrophic lateral sclerosis: correlation with clinical features*. Int J Neurosci, 59 (4):253-258.
- Iwata M, Hirano A. 1978. *Sparing of the Onufrowicz nucleus in sacral anterior horn lesions*. Ann Neurol, 4 (3):245-249.
- Jablecki CK, Berry C, Leach J. 1989. *Survival prediction in amyotrophic lateral sclerosis*. Muscle Nerve, 12 (10):833-841.
- Jones T. 1996. *The role of positron emission tomography within the spectrum of medical imaging*. Eur J Nucl Med, 23 (2):207-211.
- Jubelt B, Lipton HL. 2004. *ALS: persistent scientists do not find persisting enteroviruses*. Neurology, 62 (8):1250-1251.
- Julien JP. 2007. *ALS: astrocytes move in as deadly neighbors*. Nat Neurosci, 10 (5):535-537.
- Kalra S, Cashman NR, Genge A, Arnold DL. 1998. *Recovery of N-acetylaspartate in corticomotor neurons of patients with ALS after riluzole therapy*. Neuroreport, 9 (8):1757-1761.
- Kalra S, Tai P, Genge A, Arnold DL. 2006. *Rapid improvement in cortical neuronal integrity in amyotrophic lateral sclerosis detected by proton magnetic resonance spectroscopic imaging*. J Neurol, 253 (8):1060-1063.
- Karas GB, Burton EJ, Rombouts SA, van Schijndel RA, O'Brien JT, Scheltens P, McKeith IG, Williams D, Ballard C, Barkhof F. 2003. *A comprehensive study of gray matter loss in patients with Alzheimer's disease using optimized voxel-based morphometry*. Neuroimage, 18 (4):895-907.
- Karlsborg M, Rosenbaum S, Wiegell M, Simonsen H, Larsson H, Werdelin L, Gredal O. 2004. *Corticospinal tract degeneration and possible pathogenesis in ALS evaluated by MR diffusion tensor imaging*. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord, 5 (3):136-140.

- Kassubek J, Juengling FD. 2007a. Multimodality functional neuroimaging. In: Stippich C (ed). *Clinical functional MRI – Presurgical functional neuroimaging*. Berlin-Heidelberg-New York: Springer, 191-210
- Kassubek J, Juengling FD, Baumgartner A, Unrath A, Ludolph AC, Sperfeld AD. 2007b. *Different regional brain volume loss in pure and complicated hereditary spastic paraparesis: a voxel-based morphometric study*. *Amyotroph Lateral Scler*, 8 (6):328-336.
- Kassubek J, Juengling FD, Hellwig B, Spreer J, Lucking CH. 2002. *Thalamic gray matter changes in unilateral Parkinsonian resting tremor: a voxel-based morphometric analysis of 3-dimensional magnetic resonance imaging*. *Neurosci Lett*, 323 (1):29-32.
- Kassubek J, Juengling FD, Sperfeld AD. 2007c. *Widespread white matter changes in Kennedy disease: a voxel based morphometry study*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 78 (11):1209-1212.
- Kassubek J, Unrath A, Huppertz HJ, Lule D, Ethofer T, Sperfeld AD, Ludolph AC. 2005. *Global brain atrophy and corticospinal tract alterations in ALS, as investigated by voxel-based morphometry of 3-D MRI*. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*, 6 (4):213-220.
- Kato S. 2008. *Amyotrophic lateral sclerosis models and human neuropathology: similarities and differences*. *Acta Neuropathol*, 115 (1):97-114.
- Kato S, Funakoshi H, Nakamura T, Kato M, Nakano I, Hirano A, Ohama E. 2003a. *Expression of hepatocyte growth factor and c-Met in the anterior horn cells of the spinal cord in the patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS): immunohistochemical studies on sporadic ALS and familial ALS with superoxide dismutase 1 gene mutation*. *Acta Neuropathol*, 106 (2):112-120.
- Kato S, Hayashi H, Yagishita A. 1993. *Involvement of the frontotemporal lobe and limbic system in amyotrophic lateral sclerosis: as assessed by serial computed tomography and magnetic resonance imaging*. *J Neurol Sci*, 116 (1):52-58.
- Kato S, Shaw P, Wood Allum C, Leigh PN, Shaw CE. 2003b. *Amyotrophic lateral sclerosis*. In: Dickson DW. 2003. *The molecular pathology of dementia and movement disorders*. Basel: ISN Neuropath Press, 350-368
- Kato Y, Matsumura K, Kinoshita Y, Narita Y, Kuzuhara S, Nakagawa T. 1997. *Detection of pyramidal tract lesions in amyotrophic lateral sclerosis with magnetization-transfer measurements*. *AJNR Am J Neuroradiol*, 18 (8):1541-1547.
- Klivenyi P, Ferrante RJ, Matthews RT, Bogdanov MB, Klein AM, Andreassen OA, Mueller G, Wermer M, Kaddurah-Daouk R, Beal MF. 1999. *Neuroprotective effects of creatine in a transgenic animal model of amyotrophic lateral sclerosis*. *Nat Med*, 5 (3):347-350.
- Kloppel S, Stonnington CM, Barnes J, Chen F, Chu C, Good CD, Mader I, Mitchell LA, Patel AC, Roberts CC, Fox NC, Jack CR, Jr., Ashburner J, Frackowiak RS. 2008. *Accuracy of dementia diagnosis: a direct comparison between radiologists and a computerized method*. *Brain*, 131 (Pt 11):2969-2974.

- Kostic V, Jackson-Lewis V, de Bilbao F, Dubois-Dauphin M, Przedborski S. 1997. *Bcl-2: prolonging life in a transgenic mouse model of familial amyotrophic lateral sclerosis*. Science, 277 (5325):559-562.
- Lacomblez L, Bensimon G, Leigh PN, Guillet P, Powe L, Durrleman S, Delumeau JC, Meininger V. 1996. *A confirmatory dose-ranging study of riluzole in ALS. ALS/Riluzole Study Group-II*. Neurology, 47 (6 Suppl 4):S242-250.
- Lagier-Tourenne C, Cleveland DW. 2009. *Rethinking ALS: the FUS about TDP-43*. Cell, 136 (6):1001-1004.
- Lambrechts D, Poesen K, Fernandez-Santiago R, Al-Chalabi A, Del Bo R, Van Vught PW, Khan S, Marklund SL, Brockington A, van Marion I, Anneser J, Shaw C, Ludolph AC, Leigh NP, Comi GP, Gasser T, Shaw PJ, Morrison KE, Andersen PM, Van den Berg LH, Thijs V, Siddique T, Robberecht W, Carmeliet P. 2009. *Meta-analysis of vascular endothelial growth factor variations in amyotrophic lateral sclerosis: increased susceptibility in male carriers of the -2578AA genotype*. J Med Genet, 46 (12):840-846.
- Lawyer T, Jr., Netsky MG. 1953. *Amyotrophic lateral sclerosis*. AMA Arch Neurol Psychiatry, 69 (2):171-192.
- Lee DY, Fletcher E, Martinez O, Ortega M, Zozulya N, Kim J, Tran J, Buonocore M, Carmichael O, DeCarli C. 2009. *Regional pattern of white matter microstructural changes in normal aging, MCI, and AD*. Neurology, 73 (21):1722-1728.
- Lee MK, Marszalek JR, Cleveland DW. 1994. *A mutant neurofilament subunit causes massive, selective motor neuron death: implications for the pathogenesis of human motor neuron disease*. Neuron, 13 (4):975-988.
- Leigh PN, Abrahams S, Al-Chalabi A, Ampong MA, Goldstein LH, Johnson J, Lyall R, Moxham J, Mustfa N, Rio A, Shaw C, Willey E. 2003. *The management of motor neurone disease*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 74 Suppl 4:iv32-iv47.
- Leigh PN, Anderton BH, Dodson A, Gallo JM, Swash M, Power DM. 1988. *Ubiquitin deposits in anterior horn cells in motor neurone disease*. Neurosci Lett, 93 (2-3):197-203.
- Leigh PN, Dodson A, Swash M, Brion JP, Anderton BH. 1989. *Cytoskeletal abnormalities in motor neuron disease. An immunocytochemical study*. Brain, 112 (Pt 2):521-535.
- Liscic RM, Grinberg LT, Zidar J, Gitcho MA, Cairns NJ. 2008. *ALS and FTLD: two faces of TDP-43 proteinopathy*. Eur J Neurol, 15 (8):772-780.
- Li TM, Alberman E, Swash M. 1990. *Clinical features and associations of 560 cases of motor neuron disease*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 53 (12):1043-1045.
- Lloyd CM, Richardson MP, Brooks DJ, Al-Chalabi A, Leigh PN. 2000. *Extramotor involvement in ALS: PET studies with the GABA(A) ligand [(11)C]flumazenil*. Brain, 123 (Pt 11):2289-2296.

- Ludolph AC, Langen KJ, Regard M, Herzog H, Kemper B, Kuwert T, Bottger IG, Feinendegen L. 1992. *Frontal lobe function in amyotrophic lateral sclerosis: a neuropsychologic and positron emission tomography study*. Acta Neurol Scand, 85 (2):81-89.
- Mackenzie IR, Bigio EH, Ince PG, Geser F, Neumann M, Cairns NJ, Kwong LK, Forman MS, Ravits J, Stewart H, Eisen A, McClusky L, Kretzschmar HA, Monoranu CM, Highley JR, Kirby J, Siddique T, Shaw PJ, Lee VM, Trojanowski JQ. 2007. *Pathological TDP-43 distinguishes sporadic amyotrophic lateral sclerosis from amyotrophic lateral sclerosis with SOD1 mutations*. Ann Neurol, 61 (5):427-434.
- May A, Ashburner J, Buchel C, McGonigle DJ, Friston KJ, Frackowiak RS, Goadsby PJ. 1999. *Correlation between structural and functional changes in brain in an idiopathic headache syndrome*. Nat Med, 5 (7):836-838.
- Mechelli, A., Price, C. J., Friston, K. J. und Ashburner, J. *Voxel-based morphometry of the human brain: methods and applications*. Current Medical Imaging Reviews 2005;pp105-13
- Mercado PA, Ayala YM, Romano M, Buratti E, Baralle FE. 2005. *Depletion of TDP 43 overrides the need for exonic and intronic splicing enhancers in the human apoA-II gene*. Nucleic Acids Res, 33 (18):6000-6010.
- Meyers KR, Dorencamp DG, Suzuki K. 1974. *Amyotrophic lateral sclerosis with diffuse neurofibrillary changes. Report of a case*. Arch Neurol, 30 (1):84-89.
- Mezzapesa DM, Ceccarelli A, Dicuonzo F, Carella A, De Caro MF, Lopez M, Samarelli V, Livrea P, Simone IL. 2007. *Whole-brain and regional brain atrophy in amyotrophic lateral sclerosis*. AJNR Am J Neuroradiol, 28 (2):255-259.
- Mirowitz S, Sartor K, Gado M, Torack R. 1989. *Focal signal-intensity variations in the posterior internal capsule: normal MR findings and distinction from pathologic findings*. Radiology, 172 (2):535-539.
- Mohammadi B, Kollewé K, Samii A, Krampfl K, Dengler R, Munte TF. 2009a. *Changes of resting state brain networks in amyotrophic lateral sclerosis*. Exp Neurol, 217 (1):147-153.
- Mohammadi B, Kollewé K, Samii A, Krampfl K, Dengler R, Munte TF. 2009b. *Decreased brain activation to tongue movements in amyotrophic lateral sclerosis with bulbar involvement but not Kennedy syndrome*. J Neurol, 256 (8):1263-1269.
- Mori S, Zhang J. 2006. *Principles of diffusion tensor imaging and its applications to basic neuroscience research*. Neuron, 51 (5):527-539.
- Mulder DW, Howard FM, Jr. 1976. *Patient resistance and prognosis in amyotrophic lateral sclerosis*. Mayo Clin Proc, 51 (9):537-541.
- Murphy JM, Henry RG, Langmore S, Kramer JH, Miller BL, Lomen-Hoerth C. 2007. *Continuum of frontal lobe impairment in amyotrophic lateral sclerosis*. Arch Neurol, 64 (4):530-534.

- Nagy D, Kato T, Kushner PD. 1994. *Reactive astrocytes are widespread in the cortical gray matter of amyotrophic lateral sclerosis*. J Neurosci Res, 38 (3):336-347.
- Neudert C, Oliver D, Wasner M, Borasio GD. 2001. *The course of the terminal phase in patients with amyotrophic lateral sclerosis*. J Neurol, 248 (7):612-616.
- Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, Truax AC, Micsenyi MC, Chou TT, Bruce J, Schuck T, Grossman M, Clark CM, McCluskey LF, Miller BL, Masliah E, Mackenzie IR, Feldman H, Feiden W, Kretzschmar HA, Trojanowski JQ, Lee VM. 2006. *Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis*. Science, 314 (5796):130-133.
- Ng MC, Ho JT, Ho SL, Lee R, Li G, Cheng TS, Song YQ, Ho PW, Fong GC, Mak W, Chan KH, Li LS, Luk KD, Hu Y, Ramsden DB, Leong LL. 2008. *Abnormal diffusion tensor in nonsymptomatic familial amyotrophic lateral sclerosis with a causative superoxide dismutase 1 mutation*. J Magn Reson Imaging, 27 (1):8-13.
- Niwa J, Ishigaki S, Hishikawa N, Yamamoto M, Doyu M, Murata S, Tanaka K, Taniguchi N, Sobue G. 2002. *Dorfin ubiquitylates mutant SOD1 and prevents mutant SOD1-mediated neurotoxicity*. J Biol Chem, 277 (39):36793-36798.
- Okamoto K, Mizuno Y, Fujita Y. 2008. *Bunina bodies in amyotrophic lateral sclerosis*. Neuropathology, 28 (2):109-115.
- Oosthuysen B, Moons L, Storkebaum E, Beck H, Nuyens D, Brusselmans K, Van Dorpe J, Hellings P, Gorselink M, Heymans S, Theilmeier G, Dewerchin M, Laudenbach V, Vermeylen P, Raat H, Acker T, Vleminckx V, Van Den Bosch L, Cushman N, Fujisawa H, Drost MR, Sciot R, Bruyninckx F, Hicklin DJ, Ince C, Gressens P, Lupu F, Plate KH, Robberecht W, Herbert JM, Collen D, Carmeliet P. 2001. *Deletion of the hypoxia-response element in the vascular endothelial growth factor promoter causes motor neuron degeneration*. Nat Genet, 28 (2):131-138.
- Pamphlett R, Kril J, Hng TM. 1995. *Motor neuron disease: a primary disorder of corticomotoneurons?* Muscle Nerve, 18 (3):314-318.
- Pasinelli P, Houseweart MK, Brown RH, Jr., Cleveland DW. 2000. *Caspase-1 and -3 are sequentially activated in motor neuron death in Cu,Zn superoxide dismutase-mediated familial amyotrophic lateral sclerosis*. Proc Natl Acad Sci U S A, 97 (25):13901-13906.
- Peretti-Viton P, Azulay JP, Trefouret S, Brunel H, Daniel C, Viton JM, Flori A, Salazard B, Pouget J, Serratrice G, Salamon G. 1999. *MRI of the intracranial corticospinal tracts in amyotrophic and primary lateral sclerosis*. Neuroradiology, 41 (10):744-749.
- Petri S, Krampfl K, Hashemi F, Grothe C, Hori A, Dengler R, Bufler J. 2003. *Distribution of GABAA receptor mRNA in the motor cortex of ALS patients*. J Neuropathol Exp Neurol, 62 (10):1041-1051.
- Phukan J, Pender NP, Hardiman O. 2007. *Cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis*. Lancet Neurol, 6 (11):994-1003.

- Pinkhardt EH, van Elst LT, Ludolph AC, Kassubek J. 2006. *Amygdala size in amyotrophic lateral sclerosis without dementia: an in vivo study using MRI volumetry*. BMC Neurol, 6:48.
- Pioro EP, Antel JP, Cashman NR, Arnold DL. 1994. *Detection of cortical neuron loss in motor neuron disease by proton magnetic resonance spectroscopic imaging in vivo*. Neurology, 44 (10):1933-1938.
- Pioro EP, Majors AW, Mitsumoto H, Nelson DR, Ng TC. 1999. *¹H-MRS evidence of neurodegeneration and excess glutamate + glutamine in ALS medulla*. Neurology, 53 (1):71-79.
- Pohl C, Block W, Karitzky J, Traber F, Schmidt S, Grothe C, Lamerichs R, Schild H, Klockgether T. 2001. *Proton magnetic resonance spectroscopy of the motor cortex in 70 patients with amyotrophic lateral sclerosis*. Arch Neurol, 58 (5):729-735.
- Poloni M, Mascherpa C, Faggi L, Rognone F, Gozzoli L. 1982. *Cerebral atrophy in motor neuron disease evaluated by computed tomography*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 45 (12):1102-1105.
- Pramatarova A, Laganieri J, Roussel J, Brisebois K, Rouleau GA. 2001. *Neuron-specific expression of mutant superoxide dismutase 1 in transgenic mice does not lead to motor impairment*. J Neurosci, 21 (10):3369-3374.
- Pringle CE, Hudson AJ, Munoz DG, Kiernan JA, Brown WF, Ebers GC. 1992. *Primary lateral sclerosis. Clinical features, neuropathology and diagnostic criteria*. Brain, 115 (Pt 2):495-520.
- Probst M. 1897. *Zur Kenntnis der amyotrophischen Lateralsklerose in besonderer Berücksichtigung der klinischen und pathologisch-anatomischen cerebralen Veränderungen, sowie Beiträge zur Kenntnis der progressiven Paralyse*. Monatsschrift für Psychiatrie und Neurologie. 207:683-824
- Qureshi M, Bedlack RS, Cudkovic ME. 2009. *Lyme disease serology in amyotrophic lateral sclerosis*. Muscle Nerve, 40 (4):626-628.
- Ringholz GM, Appel SH, Bradshaw M, Cooke NA, Mosnik DM, Schulz PE. 2005. *Prevalence and patterns of cognitive impairment in sporadic ALS*. Neurology, 65 (4):586-590.
- Roccatagliata L, Bonzano L, Mancardi G, Canepa C, Caponnetto C. 2009. *Detection of motor cortex thinning and corticospinal tract involvement by quantitative MRI in amyotrophic lateral sclerosis*. Amyotroph Lateral Scler, 10 (1):47-52.
- Roman GC. 1996. *Neuroepidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: clues to aetiology and pathogenesis*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 61 (2):131-137.
- Rosen DR, Siddique T, Patterson D, Figlewicz DA, Sapp P, Hentati A, Donaldson D, Goto J, O'Regan JP, Deng HX, et al. 1993. *Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis*. Nature, 362 (6415):59-62.

- Rosen HJ, Gorno-Tempini ML, Goldman WP, Perry RJ, Schuff N, Weiner M, Feiwell R, Kramer JH, Miller BL. 2002a. *Patterns of brain atrophy in frontotemporal dementia and semantic dementia*. Neurology, 58 (2):198-208.
- Rosen HJ, Kramer JH, Gorno-Tempini ML, Schuff N, Weiner M, Miller BL. 2002b. *Patterns of cerebral atrophy in primary progressive aphasia*. Am J Geriatr Psychiatry, 10 (1):89-97.
- Rothstein JD. 2009. *Current hypotheses for the underlying biology of amyotrophic lateral sclerosis*. Ann Neurol, 65 Suppl 1:S3-9.
- Rothstein JD, Martin LJ, Kuncel RW. 1992. *Decreased glutamate transport by the brain and spinal cord in amyotrophic lateral sclerosis*. N Engl J Med, 326 (22):1464-1468.
- Rothstein JD, Tsai G, Kuncel RW, Clawson L, Cornblath DR, Drachman DB, Pestronk A, Stauch BL, Coyle JT. 1990. *Abnormal excitatory amino acid metabolism in amyotrophic lateral sclerosis*. Ann Neurol, 28 (1):18-25.
- Rothstein JD, Van Kammen M, Levey AI, Martin LJ, Kuncel RW. 1995. *Selective loss of glial glutamate transporter GLT-1 in amyotrophic lateral sclerosis*. Ann Neurol, 38 (1):73-84.
- Rusina R, Ridzon P, Kulist'ak P, Keller O, Bartos A, Buncova M, Fialova L, Koukolik F, Matej R. 2010. *Relationship between ALS and the degree of cognitive impairment, markers of neurodegeneration and predictors for poor outcome. A prospective study*. Eur J Neurol, 17 (1):23-30.
- Sabatelli M, Madia F, Conte A, Luigetti M, Zollino M, Mancuso I, Lo Monaco M, Lippi G, Tonali P. 2008. *Natural history of young-adult amyotrophic lateral sclerosis*. Neurology, 71 (12):876-881.
- Sach M, Winkler G, Glauche V, Liepert J, Heimbach B, Koch MA, Buchel C, Weiller C. 2004. *Diffusion tensor MRI of early upper motor neuron involvement in amyotrophic lateral sclerosis*. Brain, 127 (Pt 2):340-350.
- Sage CA, Peeters RR, Gorner A, Robberecht W, Sunaert S. 2007. *Quantitative diffusion tensor imaging in amyotrophic lateral sclerosis*. Neuroimage, 34 (2):486-499.
- Sage CA, Van Hecke W, Peeters R, Sijbers J, Robberecht W, Parizel P, Marchal G, Leemans A, Sunaert S. 2009. *Quantitative diffusion tensor imaging in amyotrophic lateral sclerosis: revisited*. Hum Brain Mapp, 30 (11):3657-3675.
- Sarchielli P, Pelliccioli GP, Tarducci R, Chiarini P, Presciutti O, Gobbi G, Gallai V. 2001. *Magnetic resonance imaging and 1H-magnetic resonance spectroscopy in amyotrophic lateral sclerosis*. Neuroradiology, 43 (3):189-197.
- Sasaki S, Iwata M. 1999. *Ultrastructural change of synapses of Betz cells in patients with amyotrophic lateral sclerosis*. Neurosci Lett, 268 (1):29-32.
- Schymick JC, Talbot K, Traynor BJ. 2007. *Genetics of sporadic amyotrophic lateral sclerosis*. Hum Mol Genet, 16 Spec No. 2:R233-242.

- Shaw PJ, Ince PG. 1997. *Glutamate, excitotoxicity and amyotrophic lateral sclerosis*. J Neurol, 244 Suppl 2:S3-14.
- Shibata N, Hirano A, Kobayashi M, Siddique T, Deng HX, Hung WY, Kato T, Asayama K. 1996. *Intense superoxide dismutase-1 immunoreactivity in intracytoplasmic hyaline inclusions of familial amyotrophic lateral sclerosis with posterior column involvement*. J Neuropathol Exp Neurol, 55 (4):481-490.
- Shoesmith CL, Findlater K, Rowe A, Strong MJ. 2007. *Prognosis of amyotrophic lateral sclerosis with respiratory onset*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 78 (6):629-631.
- Smith MC. 1960. *Nerve fibre degeneration in the brain in amyotrophic lateral sclerosis*. J Neurol Neurosurg Psychiatr, 23:269-282
- Sperfeld AD, Bretschneider V, Flaith L, Unrath A, Hanemann CO, Ludolph AC, Kassubek J. 2005. *MR-pathologic comparison of the upper spinal cord in different motor neuron diseases*. Eur Neurol, 53 (2):74-77.
- Spreux-Varoquaux O, Bensimon G, Lacomblez L, Salachas F, Pradat PF, Le Forestier N, Marouan A, Dib M, Meininger V. 2002. *Glutamate levels in cerebrospinal fluid in amyotrophic lateral sclerosis: a reappraisal using a new HPLC method with coulometric detection in a large cohort of patients*. J Neurol Sci, 193 (2):73-78.
- Stanton BR, Shinhmar D, Turner MR, Williams VC, Williams SC, Blain CR, Giampietro VP, Catani M, Leigh PN, Andersen PM, Simmons A. 2009. *Diffusion tensor imaging in sporadic and familial (D90A SOD1) forms of amyotrophic lateral sclerosis*. Arch Neurol, 66 (1):109-115.
- Storkebaum E, Lambrechts D, Dewerchin M, Moreno-Murciano MP, Appelmans S, Oh H, Van Damme P, Rutten B, Man WY, De Mol M, Wyns S, Manka D, Vermeulen K, Van Den Bosch L, Mertens N, Schmitz C, Robberecht W, Conway EM, Collen D, Moons L, Carmeliet P. 2005. *Treatment of motoneuron degeneration by intracerebroventricular delivery of VEGF in a rat model of ALS*. Nat Neurosci, 8 (1):85-92.
- Suh J, Miller RG, Rule R, Schuff N, Licht J, Dronsky V, Gelinas D, Maudsley AA, Weiner MW. 2002. *Early detection and longitudinal changes in amyotrophic lateral sclerosis by (1)H MRSI*. Neurology, 58 (5):773-779.
- Swanson NR, Fox SA, Mastaglia FL. 1995. *Search for persistent infection with poliovirus or other enteroviruses in amyotrophic lateral sclerosis-motor neurone disease*. Neuromuscul Disord, 5 (6):457-465.
- Swash M, Leader M, Brown A, Swettenham KW. 1986. *Focal loss of anterior horn cells in the cervical cord in motor neuron disease*. Brain, 109 (Pt 5):939-952.
- Takahashi T, Yagishita S, Amano N, Yamaoka K, Kamei T. 1997. *Amyotrophic lateral sclerosis with numerous axonal spheroids in the corticospinal tract and massive degeneration of the cortex*. Acta Neuropathol, 94 (3):294-299.
- Tanabe JL, Vermathen M, Miller R, Gelinas D, Weiner MW, Rooney WD. 1998. *Reduced MTR in the corticospinal tract and normal T2 in amyotrophic lateral sclerosis*. Magn Reson Imaging, 16 (10):1163-1169.

- Tan CF, Eguchi H, Tagawa A, Onodera O, Iwasaki T, Tsujino A, Nishizawa M, Kakita A, Takahashi H. 2007. *TDP-43 immunoreactivity in neuronal inclusions in familial amyotrophic lateral sclerosis with or without SOD1 gene mutation*. Acta Neuropathol, 113 (5):535-542.
- Tartaglia MC, Rowe A, Findlater K, Orange JB, Grace G, Strong MJ. 2007. *Differentiation between primary lateral sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis: examination of symptoms and signs at disease onset and during follow-up*. Arch Neurol, 64 (2):232-236.
- Thivard L, Pradat PF, Lehericy S, Lacomblez L, Dormont D, Chiras J, Benali H, Meininger V. 2007. *Diffusion tensor imaging and voxel based morphometry study in amyotrophic lateral sclerosis: relationships with motor disability*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 78 (8):889-892.
- Tisserand DJ, Pruessner JC, Sanz Arigita EJ, van Boxtel MP, Evans AC, Jolles J, Uylings HB. 2002. *Regional frontal cortical volumes decrease differentially in aging: an MRI study to compare volumetric approaches and voxel-based morphometry*. Neuroimage, 17 (2):657-669.
- Toosy AT, Werring DJ, Orrell RW, Howard RS, King MD, Barker GJ, Miller DH, Thompson AJ. 2003. *Diffusion tensor imaging detects corticospinal tract involvement at multiple levels in amyotrophic lateral sclerosis*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 74 (9):1250-1257.
- Troost D, Sillevs Smitt PA, de Jong JM, Swaab DF. 1992. *Neurofilament and glial alterations in the cerebral cortex in amyotrophic lateral sclerosis*. Acta Neuropathol, 84 (6):664-673.
- Turner MR, Grosskreutz J, Kassubek J, Abrahams S, Agosta F, Benatar M, Filippi M, Goldstein LH, van den Heuvel M, Kalra S, Lule D, Mohammadi B. 2011. *Towards a neuroimaging biomarker for amyotrophic lateral sclerosis*. Lancet Neurol, 10 (5):400-403.
- Turner MR, Hammers A, Al-Chalabi A, Shaw CE, Andersen PM, Brooks DJ, Leigh PN. 2007. *Cortical involvement in four cases of primary lateral sclerosis using [(11)C]-flumazenil PET*. J Neurol, 254 (8):1033-1036.
- Turner MR, Kiernan MC, Leigh PN, Talbot K. 2009. *Biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis*. Lancet Neurol, 8 (1):94-109.
- Turner MR, Leigh PN. 2000. *Positron emission tomography (PET)--its potential to provide surrogate markers in ALS*. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord, 1 Suppl 2:S17-22.
- Udaka F, Kameyama M, Tomonaga M. 1986. *Degeneration of Betz cells in motor neuron disease. A Golgi study*. Acta Neuropathol, 70 (3-4):289-295.
- Unrath A, Juengling FD, Schork M, Kassubek J. 2007. *Cortical grey matter alterations in idiopathic restless legs syndrome: An optimized voxel-based morphometry study*. Mov Disord, 22 (12):1751-1756.

- Unrath A, Muller HP, Kassubek J. 2010a. *Voxel-based MR-Morphometry and Diffusion Tensor Imaging: basics and applicability in clinical neurology*. J Neurol Neurochir Psychiatr, 11 (Pre-Publishing Online)
- Unrath A, Muller HP, Ludolph AC, Riecker A, Kassubek J. 2008. *Cerebral white matter alterations in idiopathic restless legs syndrome, as measured by diffusion tensor imaging*. Mov Disord, 23 (9):1250-1255.
- Unrath A, Muller HP, Riecker A, Ludolph AC, Sperfeld AD, Kassubek J. 2010b. *Whole brain-based analysis of regional white matter tract alterations in rare motor neuron diseases by diffusion tensor imaging*. Hum Brain Mapp, 31 (11):1727-1740.
- Valsasina P, Agosta F, Benedetti B, Caputo D, Perini M, Salvi F, Prella A, Filippi M. 2007. *Diffusion anisotropy of the cervical cord is strictly associated with disability in amyotrophic lateral sclerosis*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 78 (5):480-484.
- Van Damme P, Bogaert E, Dewil M, Hersmus N, Kiraly D, Scheveneels W, Bockx I, Braeken D, Verpoorten N, Verhoeven K, Timmerman V, Herijgers P, Callewaert G, Carmeliet P, Van Den Bosch L, Robberecht W. 2007. *Astrocytes regulate GluR2 expression in motor neurons and their vulnerability to excitotoxicity*. Proc Natl Acad Sci U S A, 104 (37):14825-14830.
- Vielhaber S, Kunz D, Winkler K, Wiedemann FR, Kirches E, Feistner H, Heinze HJ, Elger CE, Schubert W, Kunz WS. 2000. *Mitochondrial DNA abnormalities in skeletal muscle of patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis*. Brain, 123 (Pt 7):1339-1348.
- Visser J, van den Berg-Vos RM, Franssen H, van den Berg LH, Wokke JH, de Jong JM, Holman R, de Haan RJ, de Visser M. 2007. *Disease course and prognostic factors of progressive muscular atrophy*. Arch Neurol, 64 (4):522-528.
- Wang S, Melhem ER. 2005. *Amyotrophic lateral sclerosis and primary lateral sclerosis: The role of diffusion tensor imaging and other advanced MR-based techniques as objective upper motor neuron markers*. Ann N Y Acad Sci, 1064:61-77.
- Wang S, Poptani H, Woo JH, Desiderio LM, Elman LB, McCluskey LF, Krejza J, Melhem ER. 2006. *Amyotrophic lateral sclerosis: diffusion-tensor and chemical shift MR imaging at 3.0 T*. Radiology, 239 (3):831-838.
- Wang Y, Mao XO, Xie L, Banwait S, Marti HH, Greenberg DA, Jin K. 2007. *Vascular endothelial growth factor overexpression delays neurodegeneration and prolongs survival in amyotrophic lateral sclerosis mice*. J Neurosci, 27 (2):304-307.
- Waragai M, Shinotoh H, Hayashi M, Hattori T. 1997. *High signal intensity on T1 weighted MRI of the anterolateral column of the spinal cord in amyotrophic lateral sclerosis*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 62 (1):88-91.
- Wharton SB, Ince PG. 2003. *Pathology of motor neurone disorders*. In: Shaw PJ, Strong MJ. 2007. *Motor Neurone Disorders Volume 28*. Philadelphia: Butterworth Heinemann, 17-41

- Whitwell JL, Jack CR, Jr., Senjem ML, Josephs KA. 2006. *Patterns of atrophy in pathologically confirmed FTL D with and without motor neuron degeneration*. Neurology, 66 (1):102-104.
- Whitwell JL, Josephs KA, Murray ME, Kantarci K, Przybelski SA, Weigand SD, Vemuri P, Senjem ML, Parisi JE, Knopman DS, Boeve BF, Petersen RC, Dickson DW, Jack CR, Jr. 2008. *MRI correlates of neurofibrillary tangle pathology at autopsy: a voxel-based morphometry study*. Neurology, 71 (10):743-749.
- Wiedemann FR, Winkler K, Kuznetsov AV, Bartels C, Vielhaber S, Feistner H, Kunz WS. 1998. *Impairment of mitochondrial function in skeletal muscle of patients with amyotrophic lateral sclerosis*. J Neurol Sci, 156 (1):65-72.
- Wijesekera LC, Mathers S, Talman P, Galtrey C, Parkinson MH, Ganesalingam J, Willey E, Ampong MA, Ellis CM, Shaw CE, Al-Chalabi A, Leigh PN. 2009. *Natural history and clinical features of the flail arm and flail leg ALS variants*. Neurology, 72 (12):1087-1094.
- Winton MJ, Igaz LM, Wong MM, Kwong LK, Trojanowski JQ, Lee VM. 2008. *Disturbance of nuclear and cytoplasmic TAR DNA-binding protein (TDP-43) induces disease-like redistribution, sequestration, and aggregate formation*. J Biol Chem, 283 (19):13302-13309.
- Wolff SD, Balaban RS. 1989. *Magnetization transfer contrast (MTC) and tissue water proton relaxation in vivo*. Magn Reson Med, 10 (1):135-144.
- Wong NK, He BP, Strong MJ. 2000. *Characterization of neuronal intermediate filament protein expression in cervical spinal motor neurons in sporadic amyotrophic lateral sclerosis (ALS)*. J Neuropathol Exp Neurol, 59 (11):972-982.
- Wright IC, McGuire PK, Poline JB, Traverso JM, Murray RM, Frith CD, Frackowiak RS, Friston KJ. 1995. *A voxel-based method for the statistical analysis of gray and white matter density applied to schizophrenia*. Neuroimage, 2 (4):244-252.
- Xu Z, Cork LC, Griffin JW, Cleveland DW. 1993. *Increased expression of neurofilament subunit NF-L produces morphological alterations that resemble the pathology of human motor neuron disease*. Cell, 73 (1):23-33.
- Yang Y, Hentati A, Deng HX, Dabbagh O, Sasaki T, Hirano M, Hung WY, Ouahchi K, Yan J, Azim AC, Cole N, Gascon G, Yagmour A, Ben-Hamida M, Pericak-Vance M, Hentati F, Siddique T. 2001. *The gene encoding alsin, a protein with three guanine-nucleotide exchange factor domains, is mutated in a form of recessive amyotrophic lateral sclerosis*. Nat Genet, 29 (2):160-165.
- Zhao W, Beers DR, Henkel JS, Zhang W, Urushitani M, Julien JP, Appel SH. 2010. *Extracellular mutant SOD1 induces microglial-mediated motoneuron injury*. Glia, 58 (2):231-243.

7. Anhang

7.1 El Escorial-Kriterien in revidierter Form

International standardisierte Kriterien für die Diagnosestellung „Amyotrophe Lateralsklerose“ von 1994 in der revidierten Fassung von 1998:

Die Diagnose einer ALS erfordert

A: das Vorhandensein von:

1. Zeichen der Läsion des 1. Motoneurons
2. Zeichen der Läsion des 2. Motoneurons (mit EMG-Veränderungen klinisch nicht betroffener Muskeln)
3. Symptomprogression

B: das Fehlen von:

1. Elektrophysiologischen und pathologischen Zeichen anderer Erkrankungen, die die Degeneration des oberen und unteren Motoneurons erklären
2. Bildgebenden Befunden anderer Erkrankungen, die die klinischen oder elektrophysiologischen Zeichen erklären

Die Wahrscheinlichkeit einer Erkrankung an ALS wird anhand von Symptomen des 1. und 2. Motoneurons und den jeweils betroffenen Regionen wie folgt gestellt:

Definitive/sichere ALS

Schädigungszeichen des 1. und 2. Motoneurons in 3 von 4 Regionen (bulbär, zervikal, thorakal, lumbosakral)

Definitive, laborgestützte ALS

Schädigungszeichen des 1. und/oder des 2. Motoneurons in einer von 4 Regionen und Nachweis einer pathologischen Genmutation

Wahrscheinliche ALS

Schädigungszeichen des 1. und 2. Motoneurons in 2 von 4 Regionen, wobei die Zeichen des 1. Motoneurons rostral der Schädigungszeichen des 2. Motoneurons liegen müssen

Wahrscheinliche, laborgestützte ALS

Schädigungszeichen des 1. Motoneurons in einer oder mehrerer Regionen und
Zeichen des 2. Motoneurons in Form von Denervierungszeichen im EMG in
mindestens zwei Regionen

Mögliche ALS

Schädigungszeichen des 1. und 2. Motoneurons in einer von 4 Regionen, oder
Zeichen des 1. Motoneurons in mindestens zwei Regionen, oder
Zeichen des 1. und 2. Motoneurons in zwei Regionen ohne Zeichen des 1.
Motoneurons rostral der Zeichen des 2. Motoneurons

7.2 Fragebogen und Aufklärungsmaterial zur MRT-Untersuchung

7.2.1 Anschreiben an die Patienten und Probanden

Universitätsklinikum Jena

Hans-Berger-Klinik für Neurologie

Direktor: Prof. Dr. med. Otto W. Witte

PD Dr. med. Julian Grosskreutz, Oberarzt
Leiter der neuromuskulären und ALS-Ambulanz

Erlanger Allee 101 Tel.: 03641 932 3426
07747 Jena Fax: 03641 932 3422

E-mail: julian.grosskreutz@med.uni-jena.de
Internet: www.neuro.uniklinikum-jena.de

Jena, den

Ihre Teilnahme an der MRT-Studie bei ALS

Sehr geehrte

wir möchten uns bereits im Voraus für Ihre Bereitschaft bedanken, an unserer Magnetresonanztomographie (MRT) - Studie zu der Amyotrophen Lateralsklerose teilzunehmen. Wir hoffen, aus den Ergebnissen dieser Studie mehr Einblick in die krankheitsbedingten Veränderungen des Gehirnes von an ALS leidenden Menschen zu bekommen und somit die Erkrankung besser zu verstehen.

Die Untersuchung besteht aus der Darstellung des Gehirnes in einem Magnetresonanztomographen. Eine ähnliche Untersuchung wurde sicherlich auch schon bereits im Rahmen der Routine-Diagnostik Ihrer Erkrankung durchgeführt. Bei der jetzigen Studie wird eine spezielle Darstellung der Grauen Substanz und der Faserbahnen des Gehirns erfolgen, die noch nicht in der klinischen Routine eingesetzt wird. Vom Ablauf her ist diese Untersuchung jedoch mit üblichen Magnetresonanztomographen vergleichbar. Sie setzt voraus, dass Sie kein Metall und keinen Herzschrittmacher im Körper haben. Sie sollten 45-60 Minuten in der Röhre des MR-Tomographen flach und mit möglichst wenigen Kopfbewegungen auf dem Rücken liegen können. Natürlich kann die Untersuchung jederzeit abgebrochen werden (s. Informationsblatt). Während der Untersuchungen wird immer auch ein Arzt aus der Neuroradiologie der Universitätsklinik Jena anwesend sein.

Um mögliche Veränderungen des Gehirns mit der Ausprägung der Erkrankung in Verbindung setzen zu können, erheben wir zusätzlich Daten über Ihren jetzigen Gesundheitszustand und Ihre Lebensqualität in den beigelegten Fragebögen. Anbei finden Sie Einzelheiten zur Durchführung der Studie und der Technik, einen Fragebogen zur MRT-Untersuchung und eine Einverständniserklärung. Bitte lesen Sie diese sorgfältig durch und beantworten Sie die Fragen wahrheitsgemäß.

Ihre Daten werden selbstverständlich vertraulich behandelt und gehen anonymisiert in die Studie ein. Die in der Magnetresonanztomographie erstellten Bilder werden mit einem aufwändigen Verfahren im Laufe des nächsten Jahres analysiert und ausgewertet.

Die Untersuchungen finden am **Universitätsklinikum der FSU Jena, Abteilung für Neuroradiologie, Erlanger Allee 101, 07747 Jena-Lobeda** statt. Bitte finden sie sich zum vereinbarten Termin am **Haupteingang des Klinikums 2000 in Jena-Lobeda** ein. Sie werden dort von Frau Penzlin abgeholt und zur Untersuchung gebracht.

Ihr Termin: _____ . _____ . _____ um _____ . _____ Uhr

Kontakt am Anreisetag: **(03641) 9324946 (MRT-Abteilung)**
und **O (03641) 932 3426 (Dr. Großkreutz)**
O (03641) 932 4772 (Dr. Ragoschke-Schumm)
O (0171) 53 18 717 (Susanne Penzlin)

Die Termine zu den Untersuchungen sind leider sehr begrenzt. Wir bitten Sie daher, uns sofort zu informieren, falls Sie verhindert sein sollten. Es wäre dann eventuell möglich, kurzfristig einen anderen Patienten zu untersuchen.

Wir möchten uns für Ihre Bereitschaft, sich der Erforschung der ALS zur Verfügung zu stellen, noch einmal herzlich bedanken. Bei Rückfragen erreichen Sie uns jederzeit unter o.a. Telefonnummern.

Mit freundlichen Grüßen,

PD Dr. med. Julian Großkreutz
Ärztlicher Leiter der Studie

Dr. med. Andreas Ragoschke-Schumm
Facharzt für Neurologie

Prof. Dr. O. W. Witte
Leiter der Klinik für Neurologie

Prof. Dr. T. E. Mayer
Leiter der Abteilung für Neuroradiologie

Anlagen

- Lebensqualitäts-Fragebogen SF-36
- Informationsblatt
- Fragebogen zur MRT-Untersuchung
- EuroQoL-5D
- Wegbeschreibung

7.2.2 Informationsblatt

Informationsblatt für Patienten/Probanden

Sehr geehrte Patientin/Probandin, sehr geehrter Patient/Proband,

wenn Sie Ihr Einverständnis erklären, nehmen Sie an Untersuchungen teil, bei denen Sie mit der Methode der Kernspintomographie, die auch Magnetresonanztomographie (MRT) genannt wird, untersucht werden. Im Folgenden erhalten Sie einige Informationen zu diesen Untersuchungen und den wissenschaftlichen Zielen der Studie. Selbstverständlich können Sie sich mit allen Fragen zu diesem Thema jederzeit, auch nach Beginn der Untersuchungen, an die zuständigen Mitarbeiter der Neurologischen Klinik der FSU wenden.

Ziele der Untersuchungen

Mit der Magnetresonanztomographie und Magnetresonanzspektroskopie können verschiedene Gewebeeigenschaften und -veränderungen im Gehirn schmerzfrei und ohne Eingriff in den Körper mit Hilfe von Radiowellen in einem großen Magnetfeld untersucht werden. Die so ermittelten Meßwerte erlauben Rückschlüsse auf den Funktionszustand und die Nervenzellichten im Untersuchungs-bereich. Wir hoffen, durch diese Untersuchungen Einblicke in mögliche strukturelle und funktionelle Veränderungen bei der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) zu erhalten, da es bisher nur wenige Untersuchungen des Gehirns nach dem Ableben von Patienten gibt. Bisherige MRT-Untersuchungen haben zudem bisher keinen Rückschluß auf feingewebliche Gehirnveränderungen bei der ALS zugelassen. Wir erhoffen uns von der Untersuchung die Bestätigung bisher vorliegender Hypothesen sowie die Möglichkeit, die bildgebende Diagnostik bei der ALS zu verbessern. Darüber hinaus könnten diese Methoden vielleicht später zur Verlaufs- oder Therapiekontrolle eingesetzt werden. Die Untersuchung hat für ALS-Patienten zum derzeitigen Zeitpunkt keinen direkten Nutzen.

Was ist Magnetresonanztomographie?

Werden Protonen (bei der Anwendung der MRT in der Medizin vorzugsweise Wasserstoffkerne des Wassermoleküls) im lebenden Gewebe in ein äußeres Magnetfeld gebracht, führen sie eine kreiselförmige Bewegung um die Magnetfeldlinien aus. Ähnlich wie bei der Kompaßnadel ergibt sich durch die magnetischen Kräfte eine bevorzugte räumliche Ausrichtung (Gleichgewichtszustand). Mittels geeigneter Antennen werden für Bruchteile von Sekunden Radiowellen ausgesendet, die dieses Gleichgewicht stören. Anschließend kehren die Protonen wieder in ihre ursprüngliche räumliche Ausrichtung zurück und geben die zuvor aufgenommene Energie wieder als meßbare Radiowellen ab. Dabei ist die Stärke und das zeitliche Verhalten der Energieabgabe je Gewebetyp unterschiedlich. Durch eine dreidimensionale Kodierung mittels Magnetfeldgradienten kann der räumliche Ursprung der Radiowellen eindeutig bestimmt werden und daraus Schnittbilder errechnet werden. Es werden dabei keine Röntgenstrahlen eingesetzt. Nach heutigem Kenntnisstand ergeben sich aus der Untersuchung auch keine gesundheitlichen Risiken.

Wie läuft die Untersuchung ab?

Vor der Untersuchung werden Sie vom Untersuchungsleiter ausführlich über die für den Tag geplanten Messungen und die Ziele informiert. Sie haben das Recht, ohne Angabe von Gründen die Teilnahme an der Messung abzulehnen. Auch im Verlauf der Untersuchung werden Sie vom Untersucher jederzeit gehört und können ohne Angabe von Gründen den Abbruch der Untersuchung verlangen.

Für die Untersuchung müssen Sie sich auf eine Liege legen. Mit der Liege werden Sie dann langsam in die Röhre des Kernspintomographen geschoben. Dort befinden Sie sich während der gesamten Untersuchung, die normalerweise 60 Minuten dauert, in einem starken Magnetfeld. Während der eigentlichen Messung sind laute Klopferäusche zu hören, die völlig normal sind und von elektromagnetischen Schaltungen herrühren. Das Magnetfeld selbst können Sie weder spüren noch hören. Es ist von großer Bedeutung für die Qualität der Messungen, dass Sie während der Untersuchung möglichst ruhig liegen bleiben. Um dies zu erleichtern, werden Ihr Kopf und Arme mit Polstern und anderen Hilfsmitteln schmerzfrei gelagert. Sollten Sie unter Platzangst leiden, kann Ihnen der untersuchende Arzt auf Wunsch ein Beruhigungsmittel (z.B. Tavor expedit) geben.

Nach der Untersuchung:

Falls Sie ein Beruhigungsmittel erhalten haben, lassen Sie sich bitte abholen. Wegen der vorübergehenden Einschränkung Ihrer Straßenverkehrstauglichkeit dürfen Sie in den nächsten 24 Stunden kein Kraftfahrzeug oder Zweirad führen und nicht an gefährlichen Maschinen arbeiten.

Mögliche Risiken der Methode:

Der Magnetresonanzgraph hält alle für die Sicherheit des Betriebes und insbesondere die Sicherheit der Probanden/Patienten erforderlichen Grenzwerte ein. Es wurde vom TÜV eine Sicherheitsprüfung unterzogen und wird darüber hinaus in den vorgeschriebenen Intervallen überprüft. Dennoch müssen die folgenden Punkte beachtet werden.

- (a) Auf ferromagnetische Gegenstände (z.B. Gegenstände, die Eisen oder Nickel enthalten) im Bereich des Magneten (z.B. Messer, Schraubenzieher, Kugelschreiber, Münzen, Haarspangen usw.) wird eine starke Anziehungskraft ausgeübt. Dadurch werden die Gegenstände mit großer Geschwindigkeit in den Magneten gezogen und können Personen erheblich verletzen.
- (b) Falls Sie metallische Implantate oder andere Fremdkörper, wie etwa Geschoßteile im Körper tragen, könnten diese ebenfalls ferromagnetisch sein, durch magnetische Kräfte ihre Position im Körper verändern und dadurch innere Verletzungen hervorrufen.
- (c) Kleine Metallsplitter im Auge können durch magnetische Kräfte bewegt oder gedreht werden und das Auge verletzen.
- (d) Personen mit Chochlea-Implantaten, Defibrillatoren oder Pumpensystemen sollten nicht einem starken Magnetfeld ausgesetzt werden, da es auch in diesen Fällen zu Risiken durch magnetische Kräfte kommen kann.
- (e) Herzschrittmacher können im Magnetfeld ihre Funktionsfähigkeit verlieren. Deshalb dürfen Personen mit Herzschrittmacher nicht an den Untersuchungen teilnehmen.
- (f) Bei einer Messung mit der Kernspintomographie kommt es zur Abstrahlung von hochfrequenter elektromagnetischer Strahlung, wie sie z.B. bei Radiosendern und Funktelefonen auftritt. Dies kann zu einer geringfügigen Erwärmung des untersuchten Gewebes führen.
- (g) Das Schalten der Magnetfeldgradienten führt in Teilen des Gradientensystems zu mechanischen Verformungen, die Geräusche mit Lautstärken über 100 dB erzeugen können. Deshalb müssen Sie bei allen Messungen entweder schallabsorbierende Kopfhörer oder Lärmschutzohrenstopfen tragen, die von uns zur Verfügung gestellt werden. Bei Einhaltung dieser Vorsichtsmaßnahmen kann eine Schädigung des Hörsystems ausgeschlossen werden.

7.2.3 Fragebogen MRT

Fragebogen für Teilnehmer/innen an Magnetresonananzuntersuchungen an der Klinik für Neurologie der Friedrich-Schiller Universität Jena

Name:.....

Vorname:.....Geschlecht:.....

Geburtsdatum:.....Gewicht:.....

Straße/Hausnummer:.....

Wohnort:.....

Telefon:.....

Beruf:.....

Beantworten Sie bitte folgende Fragen zu möglichen Gegenanzeigen für Ihre Teilnahme an den Untersuchungen (Zutreffendes unterstreichen):

Sind Sie Träger eines Herzschrittmachers oder anderer elektrischer Geräte? ja weiß nicht nein

Besitzen Sie metallische Implantate (z.B. Zahnschrauben oder metallische, mechanische Verhütungsmittel)? ja weiß nicht nein

Befinden sich in Ihrem Körper andere metallische Fremdkörper? ja weiß nicht nein

Wurde bei Ihnen eine Gefäßoperation durchgeführt? ja weiß nicht nein

Haben Sie eine Allergie gegen Medikamente ja weiß nicht nein

Haben Sie jemals eine allergische Reaktion auf die Gabe eines Kontrastmittels gehabt? ja weiß nicht nein

Leiden Sie unter Platzangst? ja weiß nicht nein

Sind bei Ihnen oder in Ihrer Familie Anfallsleiden (Epilepsie, Fallsucht) aufgetreten? ja weiß nicht nein

Besteht die Möglichkeit, daß Sie schwanger sind? ja weiß nicht nein

Beantworten Sie bitte folgende für unsere Untersuchungen wichtigen Fragen:

Sind Sie linkshändig oder rechtshändig? Links weiß nicht rechts

Sind Sie Brillenträger/in? ja weiß nicht nein

Tragen Sie Kontaktlinsen? ja weiß nicht nein

Haben Sie Hörprobleme? ja weiß nicht nein

Sind Sie mehrsprachig aufgewachsen? ja weiß nicht nein

Ich habe alle Fragen auf dieser Seite wahrheitsgemäß und nach bestem Wissen beantwortet.

Ort Datum Unterschrift der Probandin/ des Probanden

7.2.4 Einwilligungserklärung

Einwilligungserklärung

Über die geplante magnetresonanztomographische Untersuchung im Rahmen einer wissenschaftlichen Studie hat mich Frau/Herr Dr. _____ in einem Aufklärungsgespräch ausführlich informiert. Auch habe ich das entsprechende Informationsblatt gelesen und den Fragebogen zu möglichen Ausschlußkriterien ausgefüllt. Ich konnte alle mir wichtig erscheinenden Fragen, z.B. über die in meinem Fall speziellen Risiken und möglichen Komplikationen und über die Neben- und Folgemaßnahmen stellen, die zur Vorbereitung oder während der Untersuchung erforderlich sind. Die mir erteilten Informationen habe ich inhaltlich verstanden. Mir ist bekannt, daß ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angaben von Gründen widerrufen kann.

Ich weiß, daß die bei Untersuchungen mit mir gewonnen Daten auf der Basis elektronischer Datenverarbeitung weiterverarbeitet und eventuell für wissenschaftliche Veröffentlichungen verwendet werden sollen. Ich bin mit der anonymisierten Verarbeitung und Veröffentlichung dieser Daten einverstanden. Auch diese Einwilligung kann ich jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen.

Ich gebe hiermit meine Einwilligung, daß bei mir im Rahmen eines Forschungsvorhabens eine Kernspintomographie des Gehirns durchgeführt wird.

Ort, Datum
Untersucher

Unterschrift /Patient/Proband

Unterschrift

7.2.5 Ergänzung zur MRT-Aufklärung

Ergänzung zur MRT-Aufklärung

Die im Rahmen der Studie angefertigten MRT-Aufnahmen Ihres Kopfes sind keine medizinische Untersuchung im eigentlichen Sinne. Sie unterscheiden sich in vielerlei Hinsicht von einer zur Diagnostik angefertigten Aufnahme, wie zum Beispiel in der verwendeten Schnittführung und Auflösung. Außerdem darf aus juristischen und medizinethischen Gründen eine im Rahmen von Forschungen erhobene MRT-Aufnahme nicht zur Diagnostik anderer Erkrankungen verwendet werden.

Trotzdem kann es passieren, dass wir bei der Verarbeitung Ihrer Aufnahmen Auffälligkeiten entdecken (Zufallsbefund). Diese Zufallsbefunde können entweder künstlich, also durch Unvollkommenheiten der Methode entstehen (Artefakte) oder aber einen Hinweis auf eine tatsächlich vorhandene Veränderung Ihrer Hirnstruktur sein. Auf alleiniger Grundlage der Untersuchung ist in einem solchen Fall anhand der Bilder nicht immer sicher zu schlussfolgern, ob es sich um eine krankhafte Veränderung handelt. Es steht Ihnen frei, ob Sie in einem solchen Fall von dem Zufallsbefund unterrichtet werden wollen.

Ich möchte über Zufallsbefunde informiert werden: Ja / Nein

Ort, Datum	Unterschrift/Patient/Proband	Unterschrift
------------	------------------------------	--------------

7.3 ALS – Functional Rating Scale in revidierter Form (ALSFRS-R)

- 1. Sprache:** 4 Normale Sprachproduktion
3 Bemerkbare Sprachveränderungen
2 Mit Wiederholungen verständlich
1 Sprache mit Hilfskommunikation
0 Verlust verständlicher Sprache
- 2. Speichelfluss:** 4 Normal
3 Leichter aber definitiv vermehrter Speichel im Mund;
möglicher nächtlicher Ausfluss
2 Mäßig vermehrte Speichelproduktion; möglicher geringer
Ausfluss
1 Deutlicher Überfluss an Speichel mit einigem Ausfluss
0 Deutlicher Speichelausfluss, braucht ständig Taschentuch
- 3. Schlucken:** 4 Normale Nahrungsaufnahme
3 frühe Essprobleme – gelegentlich Verschlucken
2 Änderung der Speisekonsistenz notwendig
1 Zusätzliche Nahrungsversorgung über Magensonde/PEG
0 Ausschließliche Ernährung über Magensonde/PEG
- 4. Handschrift:** 4 Normal
3 Langsam und ungenau; alle Wörter lesbar
2 Nicht alle Wörter sind lesbar
1 Kann den Stift fassen, aber nicht schreiben
0 Kann den Stift nicht fassen

5.a. Schneiden von Nahrung und Handhabung von Utensilien

- **keine PEG:** 4 Normal
3 Langsam und ungeschickt; keine Hilfe notwendig
2 Kann die meiste Nahrung langsam und ungeschickt schneiden;
wenig Hilfe notwendig
1 Nahrung muss von Hilfsperson geschnitten werden; kann sie
langsam aufnehmen
0 Muss gefüttert werden

5.b. Schneiden von Nahrung und Handhabung von Utensilien

- mit PEG:
- 4 Normal
 - 3 Ungeschickt; kann alle Handgriffe selbst durchführen
 - 2 Braucht Hilfe mit Verschlüssen und Bändern
 - 1 Kann die Hilfsperson nur minimal unterstützen
 - 0 Kann in keiner Weise mehr die Peg handhaben

6. Anziehen und Hygiene: 4 Normal

- 3 Unabhängig und vollständig; selbst mit Anstrengung und verminderter Effizienz
- 2 Vereinzelt Hilfe oder Hilfsmittel notwendig
- 1 Braucht eine Hilfsperson
- 0 Vollständige Abhängigkeit

7. Umdrehen im Bett und Arrangieren der Bettdecke

- 4 Normal
- 3 Langsam und ungeschickt; keine Hilfe notwendig
- 2 Kann sich nur mit großer Schwierigkeit alleine drehen und die Bettdecke legen
- 1 Kann die Bewegung beginnen, die Drehung/Bettlage aber nicht allein beenden
- 0 Hilflös

8. Gehen:

- 4 Normal
- 3 Frühe Gehschwierigkeiten
- 2 Gehen mit Hilfe
- 1 Gehunfähig; kann im Sitzen die Beine sinnvoll bewegen
- 0 Keine sinnvolle Beinbewegung mehr möglich

9. Treppensteigen: 4 Normal

- 3 Verlangsamt
- 2 Leichte Unsicherheit und Ermüdbarkeit
- 1 Braucht Hilfe
- 0 Treppensteigen unmöglich

10. Atemnot: 4 Keine

- 3 Beim Gehen

- 2 Beim Essen, Baden und Anziehen
- 1 In Ruhe, im Sitzen oder im Liegen
- 0 Erhebliche Atemnot; Beatmungshilfe erwogen

11. Orthopnoe: 4 Keine

- 3 Schlafstörungen wegen Kurzatmigkeit; braucht nicht mehr als 2 Kissen
- 2 Benötigt dauerhaft mehr als 2 Kissen
- 1 Kann nur im Sitzen schlafen
- 0 Kann nicht schlafen

12. Respiratorische Insuffizienz: 4 Keine

- 3 Intermittierend BIPAP
- 2 Dauerhaft BIPAP während der Nacht
- 1 Dauerhaft BIPAP Tag und Nacht
- 0 Invasive Ventilation über Intubation oder Tracheostomie

7.4 Mini Mental Status Test (MMST)

1. Orientierung (Pro richtiger Antwort 1 Punkt.)

Jahr
Jahreszeit
Datum
Wochentag
Monat
Bundesland
Land
Stadt/Ortschaft
Klinik/Praxis/Einrichtung
Stockwerk

2. Merkfähigkeit (Begriffe werden langsam und deutlich vorgesprochen, anschließend wiederholt der Patient die Begriffe. Pro richtigem Wort 1 Punkt.)

„Auto“
„Blume“
„Kerze“

Wenn beim ersten Durchgang nicht alle Worte richtig genannt werden, wird der Vorgang komplett wiederholt, bis alle 3 Worte richtig genannt werden.

Anzahl der nötigen Wiederholungen:

3. Aufmerksamkeit und Rechenfähigkeit (Von 100 sollen je 7 subtrahiert werden – bis zu fünf Subtraktionen. Pro richtiger Subtraktion 1 Punkt.)

93
86
79
72
65

Wenn der Patient die Aufgabe nicht lösen kann oder möchte, soll er „Radio“ Rückwärts buchstabieren. 1 Punkt pro Buchstabe an der richtigen Position.

o – i – d – a – r

4. Erinnerungsfähigkeit (Begriffe von 2. werden abgefragt.)

„Auto“

„Blume“

„Kerze“

5. Sprache

Armbanduhr benennen

Bleistift benennen

Nachsprechen des Satzes: „Sie leiht ihm kein Geld mehr.“

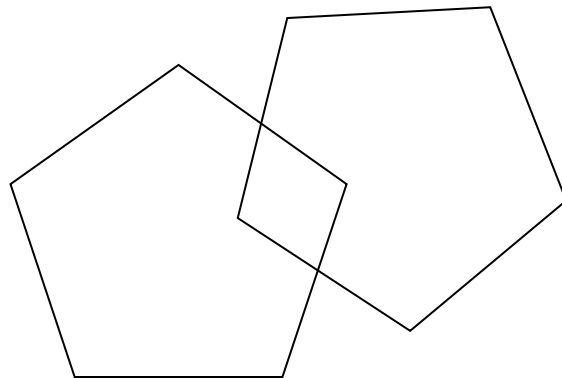
Kommandos befolgen:

- Blatt Papier in die rechte Hand nehmen
- in der Mitte falten...
- Blatt auf den Boden legen

Anweisen laut vorlesen und befolgen: „Bitte schließen Sie die Augen!“

Folgenden Satz aufschreiben: „Heute scheint die Sonne.“

Nachzeichnen der unten abgebildeten graphischen Figur



7.5 Frontal Assessment Battery (FAB)

Kognitive Funktion Frontal Assessment Battery

Pat-ID: _____
Untersucher: _____
Datum: _____

1) Gemeinsamkeiten finden (Begriffsbildung)

„In wieweit sind eine Banane und eine Orange gleich?“ → *Früchte*

→ falls der Proband sich irrt oder nur teilweise zu einer richtigen Antwort kommt, hilft der Untersucher mit einer Vorgabe; für diese Aufgabe erhält der Proband allerdings 0 Punkte. Der Untersucher hilft bei den folgenden zwei Aufgaben nicht:

„In welcher Hinsicht sind ein Tisch und ein Stuhl gleich?“ → *Möbel*

„In welcher Hinsicht sind eine Tulpe, eine Rose und ein Gänsblümchen gleich?“ → *Blumen*

	3 korrekte Oberbegriffe	3
	2 korrekte Oberbegriffe	2
	1 korrekter Oberbegriff	1
	Keine korrekten Oberbegriffe	0

2) Wortflüssigkeit (geistige Flexibilität)

„Nennen Sie so viele Wörter wie möglich, die mit dem Buchstaben beginnen, den ich Ihnen gleich nenne. Familiennamen und Eigennamen zählen nicht. Der Buchstabe lautet S.“

→ Erfolgt nach 5 sec keine Antwort, gibt der Untersucher ein Beispiel. („Schlange“)

60 sec Bearbeitungszeit

Wortwiederholungen, Wortvariationen, Familiennamen und Eigennamen zählen nicht.

	Mehr als 9 Wörter	3
	6 bis 9 Wörter	2
	3 bis 5 Wörter	1
	Weniger als 3 Wörter	0

3) motorische Reihe (Einüben eines Programms)

Der Untersucher sitzt vor dem Probanden und demonstriert drei mal mit seiner linken Hand die motorische Reihe „Faust-Handaußenkante-Handinnenfläche“. Der Proband wird aufgefordert. Die Bewegung mit der rechten Hand nach zu machen. Der Untersucher übt die Reihe drei mal mit dem Probanden gemeinsam, danach soll dieser allein weiter machen.

	6 korrekte Abfolgen allein	3
	Mindestens 3 korrekte Abfolgen	2
	3 korrekte Abfolgen mit dem Untersucher gemeinsam	1
	Keine 3 korrekten Abfolgen, auch nicht mit Hilfe des Untersuchers	0

4) gegensätzliche Handlungsanweisungen (Störanfälligkeit)

„ Wenn ich einmal klopfe, klopfen Sie zweimal.“ → dreimal üben

„ Wenn ich zweimal klopfe, klopfen Sie einmal.“ → dreimal üben

Der Untersucher klopft folgende Reihe: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2

	Keine Fehler	3
	1 oder 2 Fehler	2
	Mehr als 2 Fehler	1
	Mindestens 4 Fehler	0

5) Go-No-Go (inhibitorische Kontrolle)

„ Wenn ich einmal klopfe, klopfen Sie einmal“ → dreimal üben

„ Wenn ich zweimal klopfe, klopfen Sie nicht“ → dreimal üben

Der Untersucher klopft dann folgende Reihe: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2

	Keine Fehler	3
	1 oder 2 Fehler	2
	Mehr als 2 Fehler	1
	Mindestens 4 Fehler	0

6) Greifverhalten (Abschirmung von Umweltreizen)

Hände des Probanden mit nach oben weisenden Handflächen auf dessen Oberschenkel legen.

Ohne etwas zu sagen und ohne den Probanden anzuschauen leicht die Handflächen beider Hände berühren→ überprüfen, ob der Proband spontan danach greift. Falls der Proband nach den Händen greift, wird das Manöver mit der Aufforderung, nicht nach den Händen zu greifen, wiederholt.

	Pat. Greift nicht nach den Händen	3
	Pat. Zögert und fragt, was zu tun sei	2
	Pat. Ergreift die Hände ohne zögern	1
	Pat. Ergreift die Hände auch nach der Aufforderung dies nicht zu tun	0

7.6 Short Form 36 (SF-36)

1. Wie würden Sie ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben?

1. Ausgezeichnet
2. Sehr gut
3. Gut
4. Weniger
5. Schlecht

2. Im Vergleich zum vergangenen Jahr, wie würden Sie ihren derzeitigen Gesundheitszustand beschreiben?

1. Derzeit viel besser
2. Derzeit etwas besser
3. Etwa wie vor einem Jahr
4. Derzeit etwas schlechter
5. Derzeit viel schlechter

Im Folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben.

3. Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt? Wenn ja, wie stark?

	Tätigkeit	Ja, stark eingeschränkt	Ja, etwas eingeschränkt	Nein, nicht eingeschränkt
3a	anstrengende Tätigkeiten , z.B. schnell laufen oder schwere Gegenstände heben	1	2	3
3b	mittelschwere Tätigkeiten , z.B. Staubsaugen, einen Tisch verschieben	1	2	3
3c	Einkaufstaschen heben oder tragen	1	2	3
3d	mehrere Treppenabsätze steigen	1	2	3
3e	einen Treppenabsatz steigen	1	2	3
3f	sich beugen, knien, bücken	1	2	3
3g	mehr als 1 Kilometer zu Fuß gehen	1	2	3
3h	mehrere Straßenkreuzungen weit zu Fuß gehen	1	2	3
3i	eine Straßenkreuzung weit zu Fuß gehen	1	2	3
3j	sich baden oder anziehen	1	2	3

4. Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund Ihrer körperlichen Gesundheit irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause?

		Ja	Nein
4a	Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein.	1	2
4b	Ich habe weniger geschafft als ich wollte.	1	2
4c	Ich konnte nur bestimmte Dinge tun.	1	2
4d	Ich hatte Schwierigkeiten bei der Ausführung.	1	2

5. Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund seelischer Probleme irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause (z.B. weil Sie sich so niedergeschlagen oder ängstlich fühlten)?

		Ja	Nein
5a	Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein.	1	2
5b	Ich habe weniger geschafft als ich wollte.	1	2
5c	Ich konnte nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten.	1	2

6. Wie sehr haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre normalen Kontakte zu Familienangehörigen, Freunden, Nachbarn oder zum Bekanntenkreis beeinträchtigt?

1. Überhaupt nicht
2. Etwas
3. Mäßig
4. Ziemlich
5. Sehr

7. Wie stark waren Ihre Schmerzen in den vergangenen 4 Wochen?

1. Keine Schmerzen
2. Sehr leicht
3. Leicht
4. Mäßig
5. Stark
6. Sehr stark

8. Inwieweit haben die Schmerzen Sie in den vergangenen 4 Wochen bei der Ausführung Ihrer Alltagstätigkeiten zu Hause oder im Beruf behindert?

1. Überhaupt nicht
2. Ein bisschen
3. Mäßig
4. Ziemlich
5. Sehr

In diesen Fragen geht es darum, wie Sie sich fühlen und wie es Ihnen in den vergangenen 4 Wochen gegangen ist. (Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile die Zahl an, die Ihrem Empfinden am ehesten entspricht.)

9. Wie oft waren Sie in den vergangenen 4 Wochen

		Immer	Meistens	Ziemlich oft	Manchmal	Selten	Nie
9a	... voller Schwung?	1	2	3	4	5	6
9b	... sehr nervös?	1	2	3	4	5	6
9c	... so niedergeschlagen, dass Sie nichts aufheitern konnte?	1	2	3	4	5	6
9d	... ruhig und gelassen?	1	2	3	4	5	6
9e	... voller Energie?	1	2	3	4	5	6
9f	... entmutigt und traurig?	1	2	3	4	5	6
9g	... erschöpft?	1	2	3	4	5	6
9h	... glücklich?	1	2	3	4	5	6
9i	... müde?	1	2	3	4	5	6

10. Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre Kontakte zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandten usw.) beeinträchtigt?

1. Immer
2. Meistens
3. Manchmal
4. Selten
5. Nie

11. Inwieweit trifft jede der folgenden Aussagen auf Sie zu?

		trifft ganz zu	trifft weitestgehend zu	weiß nicht	trifft weitestgehend nicht zu	trifft überhaupt nicht zu
11a	Ich scheine etwas leichter als andere krank zu werden.	1	2	3	4	5
11b	Ich bin genauso gesund, wie alle anderen, die ich kenne.	1	2	3	4	5
11c	Ich erwarte, dass meine Gesundheit nachlässt.	1	2	3	4	5
11d	Ich erfreue mich ausgezeichneter Gesundheit.	1	2	3	4	5

7.7 EuroQoL-5D

Der EuroQoL 5D ist ein 5 dimensionaler Fragebogen zur Lebensqualität, der 5 Fragen mit drei möglichen graduierten Antworten mit einer Visuellen Analog-Skala (VAS) zusammenfasst. Er ist für mehrere Sprachen und Kulturkreise validiert.

Name: _____
Vorname: _____
geboren: ____ . ____ . ____

US-Datum ____ . ____ . ____ Hz ____

Beweglichkeit / Mobilität

- ☐ Ich habe keine Probleme herumzugehen.
- ☐ Ich habe einige Probleme herumzugehen.
- ☐ Ich bin ans Bett gebunden.

Für sich selbst sorgen

- ☐ Ich habe keine Probleme, für mich selbst zu sorgen
- ☐ Ich habe einige Probleme, mich selbst zu waschen oder mich anzuziehen.
- ☐ Ich bin nicht in der Lage, mich selbst zu waschen oder anzuziehen.

Allgemeine Tätigkeiten

- ☐ Ich habe keine Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen.
- ☐ Ich habe einige Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen.
- ☐ Ich bin nicht in der Lage, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen.

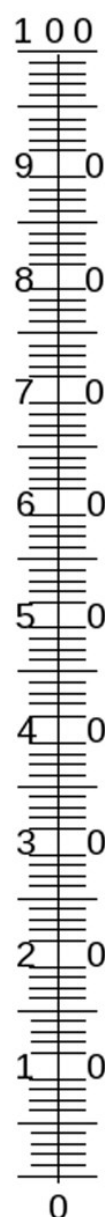
Schmerzen / Körperliche Beschwerden

- ☐ Ich habe keine Schmerzen oder Beschwerden.
- ☐ Ich habe mäßige Schmerzen oder Beschwerden.
- ☐ Ich habe extreme Schmerzen oder Beschwerden.

Angst / Niedergeschlagenheit

- ☐ Ich bin nicht ängstlich oder deprimiert.
- ☐ Ich bin mäßig ängstlich oder deprimiert.
- ☐ Ich bin extrem ängstlich oder deprimiert.

Bestler denkbarer
Gesundheitszustand



Ihr
heutiger
Gesundheits-
zustand

Schlechtester denkbarer
Gesundheitszustand

7.8 Tabellen der VBM-Analysen

7.8.1 Graue Substanz

Positive Korrelation ALS-Patienten mit ALSFRS-R Total

Hirnareal (Brodmann-Areale)	x	y	z	T-Wert	p-Wert
Gyrus frontalis medius links (BA 10)	-6	41	-8	3,56	0,001
Gyrus frontalis medius links (BA 11)	-5	53	-14	1,91	0,033
Gyrus cinguli links (BA 31)	-8	-25	40	4,05	<0,001
Gyrus cinguli (anterior) links (BA 32)	-6	45	-3	4,42	<0,001
Gyrus parahippocampalis links (BA 27)	-15	-36	0	3,18	0,002
Thalamus Pulvinar links	-11	-28	4	2,24	0,016
Gyrus orbitalis links (BA 11)	-2	39	-20	3,04	0,003
Gyrus rectus links (BA 11)	-2	35	-20	2,57	0,008
Gyrus frontalis medius rechts (BA 11)	3	39	-15	2,52	0,009
Gyrus parahippocampalis rechts (BA 28)	27	-13	-18	3,43	0,001
Amygdala rechts	21	-1	-18	3,67	0,001
Uncus rechts (BA 36)	18	-6	-27	3,35	0,001
Thalamus Ncl. dorsalis medius rechts	5	-18	9	3,32	0,001
Thalamus Ncl. lateralis posterius rechts	15	-22	12	3,58	0,001
Thalamus rechts	3	-18	4	3,65	0,001

Tabelle 12: Koordinaten (x,y,z) nach Talairach und Tournoux

Positive Korrelation ALS-Patienten mit ALSFRS-R Subscore „Bulbäre Symptomatik“

Hirnareal (Brodmann-Areale)	x	y	z	T-Wert	p-Wert
Gyrus frontalis medius links (BA 10)	-5	50	-5	2,66	0,006
Gyrus frontalis medius links (BA 11)	-5	47	-12	3,21	0,002
Gyrus cinguli (anterior) links (BA 32)	-9	44	-5	3,22	0,002

Tabelle 13: Koordinaten (x,y,z) nach Talairach und Tournoux

Positive Korrelation ALS-Patienten mit ALSFRS-R Subscore „Obere Extremität“

Hirnareal (Brodmann-Areale)	x	y	z	T-Wert	p-Wert
Gyrus frontalis medius links (BA 11)	-5	32	-17	2,06	0,024
Gyrus frontalis medius links (BA 10)	-6	39	-9	3,36	0,001
Gyrus frontalis medius links (BA 25)	-3	27	-17	2,03	0,025
Gyrus cinguli links (BA 31)	-2	-27	37	3,51	0,001
Gyrus cinguli links (BA 23)	-3	-22	28	2,33	0,014
Gyrus cinguli (anterior) links (BA 32)	-3	39	-6	2,11	0,022
Gyrus orbitalis links (BA 11)	-2	39	-20	2,97	0,003
Gyrus rectus links (BA 11)	-2	35	-20	2,69	0,006
Gyrus frontalis medius rechts (BA 11)	3	36	-15	1,92	0,032
Gyrus parahippocampalis rechts (BA 28)	20	-10	-21	2,87	0,004
Uncus rechts (BA 36)	18	-1-	27	2,46	0,010
Gyrus cinguli rechts (BA 31)	3	-33	37	2,20	0,018
Caput Ncl. caudatus rechts	9	15	-6	2,99	0,003
Amygdala rechts	21	-1	-18	4,11	<0,001
Thalamus Ncl. dorsalis medius rechts	11	-19	10	3,60	0,001
Thalamus Pulvinar rechts	9	-28	7	2,76	0,005

Tabelle 14: Koordinaten (x,y,z) nach Talairach und Tournoux

Positive Korrelation ALS-Patienten mit ALSFRS-S Subscore „Untere Extremität“

Hirnareal (Brodmann-Areale)	x	y	z	T-Wert	p-Wert
Gyrus parahippocampalis links (BA 27)	-15	-36	0	2,87	0,004
Thalamus Pulvinar links	-15	-28	6	3,74	<0,001

Tabelle 15: Koordinaten (x,y,z) nach Talairach und Tournoux

Positive Korrelation Patienten mit ALSFRS-R Subscore „Respiratorische Insuffizienz“

Hirnareal (Brodmann-Areale)	x	y	z	T-Wert	p-Wert
Gyrus temporalis sup. rechts (BA 38)	54	12	-15	2,74	0,005
Gyrus temporlais medius rechts (BA 21)	56	6	-15	2,76	0,005

Tabelle 16: Koordinaten (x,y,z) nach Talairach und Tournoux

Positive Korrelation Patienten mit EuroQoL-LQI

Hirnareal (Brodmann-Areale)	x	y	z	T-Wert	p-Wert
Gyrus cinguli links (BA 31)	-2	-37	31	2,82	0,004
Gyrus cinguli rechts (BA 31)	3	-36	30	2,80	0,005
Gyrus cinguli (posterior) rechts (BA 23)	6	-37	25	3,10	0,002

Tabelle 17: Koordinaten (x,y,z) nach Talairach und Tournoux

Positive Korrelation Patienten mit MMST

Hirnareal (Brodmann-Areale)	x	y	z	T-Wert	p-Wert
Gyrus temporalis superior links (BA 38)	-41	18	-24	4,49	<0,001
Gyrus temporalis medius links (BA 21)	-45	9	-32	4,84	<0,001
Gyrus parahippocampalis links	-30	-16	-15	3,85	<0,001
Amygdala links	-24	-7	-11	4,10	<0,001
Gyrus fusiformis rechts	29	-37	-18	3,31	0,001
Gyrus parahippocampalis rechts (BA 28)	18	-10	-21	4,56	<0,001
Gyrus parahippocampalis rechts (BA 36)	27	-30	-18	2,32	0,014
Uncus rechts (BA 36)	18	-6	-27	5,53	<0,001
Clastrum rechts	35	-4	-6	3,85	<0,001
Lobus insularis rechts (BA 13)	42	-3	-6	2,82	0,004
Thalamus rechts	6	-15	1	3,82	<0,001
Thalamus Ncl. dorsalis medius rechts	5	-19	9	3,64	0,001
Thalamus Pulvinar rechts	9	-28	7	3,71	<0,001

Tabelle 18: Koordinaten (x,y,z) nach Talairach und Tournoux

Positive Korrelation Patienten mit FAB

Hirnareal (Brodmann-Areale)	x	y	z	T-Wert	p-Wert
Gyrus cinguli rechts (BA 32)	14	17	31	3,82	0,001
Gyrus cinguli (anterior) rechts (BA 32)	6	36	19	3,78	0,001

Tabelle 19: Koordinaten (x,y,z) nach Talairach und Tournoux

Positive Korrelation Patienten mit SF-36-KöFu

Hirnareal (Brodmann-Areale)	x	y	z	T-Wert	p-Wert
Thalamus Pulvinar links	-12	-28	6	3,99	<0,001
Thalamus links	-9	-22	3	3,25	0,002

Tabelle 20: Koordinaten (x,y,z) nach Talairach und Tournoux

Negative Korrelation Patienten mit Erkrankungsdauer

Hirnareal (Brodmann-Areale)	x	y	z	T-Wert	p-Wert
Gyrus parahippocampalis links (BA 36)	-30	-34	-11	4,77	<0,001
Gyrus parahippocampalis links (BA 37)	-27	-43	-8	2,91	0,003
Gyrus fusiformis links (BA 37)	-27	-40	-12	3,80	<0,001
Gyrus parahippocampalis rechts (BA 28)	20	-12	-20	3,40	0,001
Gyrus parahippocampalis rechts (BA 34)	24	2	-12	2,60	0,007
Gyrus parahippocampalis rechts (BA 35)	18	-9	-23	4,11	<0,001
Amygdala rechts	24	-1	-15	2,80	0,005

Tabelle 21: Koordinaten (x,y,z) nach Talairach und Tournoux

Gruppenvergleich zwischen ALS-Patienten und gesunden Kontrollen mit Hannover (Volumenabnahme)

Hirnareal (Brodmann-Areale)	x	y	z	T-Wert	p-Wert
Gyrus frontalis medius links (BA 10)	-3	50	1	4,59	<0,001
Gyrus frontalis inferior links (BA 47)	-48	17	-6	3,36	0,001
Gyrus rectus links (BA 11)	-3	36	-26	4,12	<0,001
Gyrus temporalis sup. rechts (BA 22)	59	3	4	4,05	<0,001
Gyrus temporalis medius rechts (BA 21)	53	-43	7	2,14	0,017
Gyrus supramarginalis rechts (BA 40)	57	-54	28	2,32	0,011

Tabelle 22: Vergleich Patienten versus gesunde Kontrollen (Volumenabnahme im Bereich der grauen Substanz), Koordinaten (x,y,z) nach Talairach und Tournoux

7.8.2 Weiße Substanz

Positive Korrelation ALS-Patienten mit ALSFRS-R Total

Hirnareal	x	y	z	T-Wert	p-Wert
Lobus frontalis, Lobulus paracentr. links	-8	-30	61	3,51	0,001
Lobus frontalis, subgyral links	-17	-21	61	3,97	<0,001
Gyrus frontalis medius links	-8	-21	58	3,08	0,002
Gyrus praecentralis links	-23	-19	52	3,48	0,001
Lobus parietalis, subgyral links	-23	-51	33	3,37	0,001
Precuneus links	-17	-49	34	2,18	0,019
Lobus occipitalis, subgyral links	-17	-58	28	1,90	0,033
Lobus temporalis, subgyral links	-26	-61	24	4,05	<0,001
Limbisches System links	-20	-13	40	1,76	0,043
Medulla oblongata links	-6	-33	-35	3,54	0,001
Lobus frontalis, Lobulus paracen. rechts	9	-33	57	4,31	<0,001
Lobus frontalis, subgyral rechts	14	-25	55	4,27	<0,001
Gyrus praecentralis rechts	12	-28	63	4,42	<0,001
Gyrus postcentralis rechts	12	-37	64	3,43	0,001
Lobus parietalis, subgyral rechts	24	-52	28	2,49	0,010
Precuneus rechts	21	-51	31	3,20	0,002
Gyrus fusiformis rechts	45	-43	-12	3,70	<0,001
Medulla oblongata rechts	5	-39	-42	2,83	0,004
Lobus temporalis, subgyral rechts	45	-39	-8	4,05	<0,001
Gyrus temporalis medius rechts	54	-43	-8	3,12	0,002

Tabelle 23: Koordinaten (x,y,z) nach Talairach und Tournoux

Positive Korrelation ALS-Patienten mit ALSFRS-R Subscore „Bulbäre Symptomatik“

Hirnareal	x	y	z	T-Wert	p-Wert
Lobus frontalis, subgyral links	-30	36	-2	4,39	<0,001
Gyrus frontalis medius links	-33	44	-5	4,51	<0,001
Gyrus praecentralis links	-41	-9	33	3,22	0,002
Lobus parietalis, subgyral links	-32	-63	31	2,92	0,003
Lobus temporalis, subgyral links	-23	-58	25	3,79	<0,001
Lobus frontalis, subgyral rechts	24	-7	37	3,09	0,002
Pons rechts	5	-39	-33	3,38	0,001
Medulla oblongata rechts	8	-42	-41	3,85	<0,001
Lobus temporalis, subgyral rechts	41	-36	3	3,84	<0,001
Gyrus temporalis superior rechts	42	-37	10	2,84	0,004

Tabelle 24: Koordinaten (x,y,z) nach Talairach und Tournoux

Positive Korrelation ALS-Patienten mit ALSFRS-R Subscore „Obere Extremität“

Hirnareal	x	y	z	T-Wert	p-Wert
Lobus frontalis, Lobulus paracen. links	-8	-31	60	3,13	0,002
Lobus frontalis, subgyral links	-30	20	34	3,16	0,002
Gyrus frontalis medius links	-32	15	33	3,02	0,003
Gyrus praecentralis links	-23	-19	52	2,85	0,004
Lobus parietalis, Lobulus paracen. links	-9	-36	63	2,23	0,017
Mittelhirn links	-2	-22	-11	2,77	0,005
Medulla oblongata links	0	-34	-39	2,70	0,006
Pons links	-5	-21	-21	2,65	0,007
Lobus frontalis, Lobulus paracen. rechts	9	-33	57	2,66	0,006
Lobus frontalis, subgyral rechts	14	-28	61	3,77	<0,001
Gyrus praecentralis rechts	17	-19	63	3,04	0,003
Lobus parietalis, subgyral rechts	50	-7	16	2,70	0,006
Gyrus parahippocampalis rechts	39	-34	-12	2,83	0,004
Mittelhirn rechts	2	-16	-11	2,92	0,003
Lobus temporalis, subgyral rechts	45	-37	-9	5,39	<0,001
Gyrus temporalis inferior rechts	50	-37	-17	3,25	0,002

Tabelle 25: Koordinaten (x,y,z) nach Talairach und Tournoux

Positive Korrelation ALS-Patienten mit ALSFRS-R Subscore „Untere Extremität“

Hirnareal	x	y	z	T-Wert	p-Wert
Lobus frontalis, subgyral links	-15	-22	48	3,96	<0,001
Gyrus praecentralis links	-12	-21	66	2,99	0,003
Lobus parietalis, subgyral links	26	-49	33	2,59	0,007
Cuneus links	-20	-75	33	3,68	<0,001
Precuneus links	-20	-72	27	3,66	0,001
Lobus parietalis, subgyral rechts	23	-36	52	2,40	0,012
Gyrus postcentralis rechts	21	-27	49	2,36	0,013
Gyrus lingualis rechts	23	-64	1	3,64	0,001
Gyrus cinguli (posterior) rechts	11	-52	25	3,96	<0,001
Precuneus rechts	21	-49	30	2,41	0,011
Gyrus parahippocampalis rechts	29	-25	-8	4,14	<0,001

Tabelle 26: Koordinaten (x,y,z) nach Talairach und Tournoux

Positive Korrelation ALS-Patienten mit ALSFRS-R Subscore „Respiratorische Insuffizienz“

Hirnarea	x	y	z	T-Wert	p-Wert
Lobus frontalis, Lobulus paracentr. links	-14	-30	48	3,11	0,002
Lobus frontalis, subgyral links	-24	-45	28	2,89	0,004
Gyrus frontalis medius links	-12	-18	54	3,43	0,001
Lobus parietalis, subgyral links	-30	-45	22	4,09	<0,001
Gyrus supramarginalis links	-41	-46	28	3,63	0,001
Mittelhirn links	-11	-24	-15	4,68	<0,001
Pons links	-5	-27	-20	3,08	0,002
Lobus temporalis, subgyral links	-29	-51	22	2,82	0,004
Lobus frontalis, subgyral rechts	20	-25	46	2,80	0,005
Lobus parietalis, subgyral rechts	27	-25	45	4,42	<0,001
Gyrus postcentralis rechts	23	-31	49	2,37	0,012
Mittelhirn rechts	5	-22	-18	4,45	<0,001
Pons rechts	14	-28	-24	2,62	0,007

Tabelle 27: Koordinaten (x,y,z) nach Talairach und Tournoux

Positive Korrelation ALS-Patienten mit EuroQoL-VAS

Hirnareal	x	y	z	T-Wert	p-Wert
Cuneus links	-20	-75	30	5,01	<0,001
Lobus frontalis, subgyral rechts	44	12	15	2,12	0,021
Gyrus frontalis inferior rechts	48	15	10	2,34	0,013
Gyrus praecentralis rechts	47	12	7	2,70	0,006
Gyrus fusiformis rechts	47	-45	-11	4,02	<0,001
Lobus insularis rechts	47	9	10	3,29	0,001
Mittelhirn rechts	20	-24	-3	3,71	<0,001
Lobus temporalis, subgyral rechts	47	-37	-8	3,91	<0,001
Gyrus temporalis inferior rechts	56	-36	-18	3,73	<0,001
Gyrus parahippocampalis rechts	41	-37	-11	2,60	0,007

Tabelle 28: Koordinaten (x,y,z) nach Talairach und Tournoux

Positive Korrelation ALS-Patienten mit EuroQoL-LQI

Hirnareal	x	y	z	T-Wert	p-Wert
Lobus frontalis, subgyral links	-45	0	21	2,90	0,004
Gyrus praecentralis links	-45	-13	27	2,97	0,003
Gyrus postcentralis links	-44	-19	25	3,39	0,001
Lobus parietalis, subgyral links	-35	-52	30	3,57	0,001
Lobulus parietalis inferior links	-36	-28	28	2,06	0,024
Cuneus links	-23	-79	22	3,92	<0,001
Lobus occipitalis, subgyral links	-23	-69	28	3,19	0,002
Lobus temporalis, subgyral links	-42	-46	0	4,12	<0,001
Gyrus temporalis medius links	-48	-48	0	2,45	0,010
Lobus frontalis, subgyral rechts	33	-3	25	3,73	<0,001
Gyrus frontalis inferior rechts	38	2	30	3,47	0,001
Gyrus praecentralis rechts	41	-3	27	4,28	<0,001
Lobus parietalis, subgyral rechts	23	-51	39	2,66	0,006
Cuneus rechts	18	-93	7	2,18	0,019
Lobus insularis rechts	41	-10	21	4,25	<0,001
Lobus occipitalis, subgyral rechts	38	-70	0	2,30	0,014
Gyrus occipitalis medius rechts	33	-72	4	2,91	0,004
Gyrus fusiformis rechts	45	-43	-12	3,81	<0,001
Gyrus angularis rechts	38	-60	30	2,30	0,015
Lobus temporalis, subgyral rechts	45	-37	-9	3,50	0,001
Gyrus temporalis medius rechts	36	-66	25	3,48	0,001

Tabelle 29: Koordinaten (x,y,z) nach Talairach und Tournoux

Positive Korrelation ALS-Patienten mit MMST

Hirnareal	x	y	z	T-Wert	p-Wert
Lobus frontalis, subgyral links	-21	-18	54	4,97	<0,001
Gyrus frontalis medius links	-14	-16	55	3,51	0,001
Gyrus praecentralis links	-14	-25	66	5,42	<0,001
Gyrus postcentralis links	-9	-33	63	3,32	0,001
Mittelhirn links	-3	-21	-14	2,70	0,006
Medulla oblongata links	-6	-40	-35	2,41	0,011
Pons links	-5	-21	-21	2,62	0,007
Lobus temporalis, subgyral links	-35	-42	0	4,26	<0,001
Lobus frontalis, Lobulus paracen. rechts	9	-33	55	4,66	<0,001
Lobus frontalis, subgyral rechts	21	-21	55	4,15	<0,001
Gyrus frontalis medius rechts	14	-21	57	4,31	<0,001
Gyrus frontalis inferior rechts	51	3	21	3,22	0,002
Gyrus praecentralis rechts	50	-3	10	2,37	0,013
Gyrus postcentralis rechts	53	-9	21	4,04	<0,001
Lobus parietalis, subgyral rechts	39	-30	24	4,46	<0,001
Lobulus parietalis inferior rechts	47	-25	25	2,92	0,004
Gyrus cinguli rechts	17	-34	37	3,46	0,001
Precuneus rechts	17	-42	43	4,29	<0,001
Lobus insularis rechts	33	-28	21	2,46	0,010
Gyrus fusiformis rechts	45	-42	-12	3,74	<0,001
Pons rechts	3	-24	-21	3,52	0,001
Mittelhirn rechts	6	-13	-15	3,38	0,001
Lobus temporalis, subgyral rechts	47	-39	-9	2,81	0,005
Gyrus temporalis medius rechts	53	-37	-14	1,95	0,030
Gyrus temporalis inferior rechts	50	-37	-12	3,21	0,002

Tabelle 30: Koordinaten (x,y,z) nach Talairach und Tournoux

Positive Korrelation ALS-Patienten mit FAB

Hirnareal	x	y	z	T-Wert	p-Wert
Mittelhirn links	-8	-30	-18	6,23	<0,001
Medulla oblongata links	-9	-39	-39	3,64	0,001
Pons links	-3	-31	-23	3,77	0,001
Gyrus cinguli (anterior) rechts	9	21	21	3,52	0,001
Corpus callosum rechts	11	32	9	2,86	0,005

Tabelle 31: Koordinaten (x,y,z) nach Talairach und Tournoux

Positive Korrelation ALS-Patienten mit SF-36 Subscore KöFu

Hirnareal	x	y	z	T-Wert	p-Wert
Lobus frontalis, Lobulus paracen. links	-6	-36	61	3,03	0,003
Lobus frontalis, subgyral links	-20	-16	49	3,01	0,003
Gyrus postcentralis links	-14	-36	60	3,13	0,002
Lobus parietalis, subgyral links	-18	-28	46	2,88	0,004
Cuneus links	-20	-75	33	3,39	0,001
Precuneus links	-18	-82	27	3,51	0,001
Lobus occipitalis, subgyral links	-24	-64	27	3,33	0,001
Lobus temporalis, subgyral links	-24	-72	25	2,04	0,026
Lobus frontalis, Lobulus paracen. rechts	14	-33	57	3,57	0,001
Lobus frontalis, subgyral rechts	12	-30	61	2,86	0,004
Gyrus frontalis medius rechts	15	-22	49	2,01	0,027
Lobus parietalis, subgyral rechts	24	-49	33	2,51	0,009
Gyrus cinguli (posterior) rechts	11	-52	25	3,65	0,001

Tabelle 32: Koordinaten (x,y,z) nach Talairach und Tournoux

Negative Korrelation ALS-Patienten mit Erkrankungsdauer

Hirnareal	x	y	z	T-Wert	p-Wert
Lobus frontalis, subgyral links	-17	-22	52	3,80	<0,001
Lobus frontalis, Lobulus paracen. links	-14	-30	48	4,06	<0,001
Gyrus frontalis medius links	-12	-18	49	2,59	0,001
Gyrus praecentralis links	-26	-21	57	4,31	<0,001
Gyrus cinguli links	-6	-19	34	4,63	<0,001
Medulla oblongata links	-6	-37	-41	4,30	<0,001
Lobus frontalis, subgyral rechts	12	-24	61	4,81	<0,001
Gyrus frontalis medius rechts	9	-21	57	2,85	0,004
Gyrus postcentralis rechts	45	-22	49	6,00	<0,001

Tabelle 33: Koordinaten (x,y,z) nach Talairach und Tournoux

Gruppenvergleich zwischen ALS-Patienten und gesunden Kontrollen mit Hannover (Volumenabnahme)

Hirnareal	x	y	z	T-Wert	p-Wert
Gyrus frontalis medius rechts	32	54	12	2,33	0,011
Gyrus praecentralis rechts	29	-18	58	2,79	0,003

Tabelle 34: Vergleich Patienten versus gesunde Kontrollen (Volumenabnahme im Bereich der weißen Substanz), Koordinaten (x,y,z) nach Talairach und Tournoux

Gruppenvergleich zwischen ALS-Patienten und gesunden Kontrollen mit Hannover
(Volumenzunahme)

Hirnareal	x	y	z	T-Wert	p-Wert
Gyrus frontalis medius links	-26	17	54	2,66	0,004
Gyrus parahippocampalis links	-29	-55	-3	1,87	0,031
Gyrus lingualis links	-20	-55	1	1,93	0,028
Lobus temporalis, subgyral links	-48	-12	-18	3,61	<0,001
Gyrus temporalis medius links	-51	-70	16	2,25	0,013
Gyrus frontalis medius rechts	45	27	24	1,90	0,029
Gyrus frontalis inferior rechts	36	21	-8	3,43	<0,001
Lobulus parietalis inferior rechts	62	-36	33	2,67	0,004
Lobus occipitalis, subgyral rechts	33	-73	28	1,85	0,033
Gyrus occipitalis superior rechts	39	-81	27	1,85	0,033
Lobus insularis rechts	36	-21	13	2,04	0,022
Gyrus fusiformis rechts	53	-9	-23	3,10	0,001
Lobus temporalis, subgyral rechts	48	-19	-20	2,96	0,002
Gyrus temporalis medius rechts	47	-66	19	2,43	0,008

Tabelle 35: Vergleich Patienten versus gesunde Kontrollen (Volumenzunahme im Bereich der weißen Substanz), Koordinaten (x,y,z) nach Talairach und Tournoux

Danksagung

Zuallererst möchte ich mich bei den Patienten und ihren Angehörigen bedanken, die trotz starker Einschränkungen und Beschwerden an dieser Studie teilgenommen und diese dadurch erst ermöglicht haben.

Außerdem danke ich allen gesunden Probanden für ihr Interesse und die Bereitschaft an den Messungen dieser Arbeit teilzunehmen.

Herrn Prof. Dr. med. O. W. Witte danke ich für die ermöglichte Durchführung dieser Arbeit in der von ihm geleiteten neurologischen Klinik.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Oberarzt PD Dr. med. Julian Großkreutz für seine hervorragende und immer freundliche Betreuung, die ständige Ansprechbarkeit und konstruktive Kritik sowohl in technischer als auch in fachlicher Hinsicht.

Weiterhin danke ich dem gesamten MRT-Team der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie II des Universitätsklinikum Jena für die freundliche und geduldige Hilfe bei der Durchführung der MRT-Untersuchungen.

Auch Herrn Dr. med. Martin Bokemeyer und Herrn Dr. med. Andreas Ragoschke-Schumm möchte ich für Hilfe und Ansprechbarkeit auf Seiten der Neuroradiologie danken.

Außerdem gilt mein Dank der Arbeitsgruppe Nedig um PD Dr. med. Julian Großkreutz für die freundliche Hilfe bei Messungen, technischen Problemen und anderen Fragen.

Nicht zuletzt möchte ich mich auch bei allen Angehörigen meines Verwandtschafts- und Freundeskreises für ihr Verständnis sowie ihre kritische und immer geduldige Unterstützung bei der Erarbeitung dieser Promotion bedanken.

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass

mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und der Auswertung des Materials sowie bei der Erstellung des Manuskripts unterstützt haben:

PD Dr. med. Julian Großkreutz

MRT-Team des Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie II der FSU Jena

Dr. med. Martin Bokemeyer , Dr. med. Andreas Ragoschke-Schumm

Viktor Hartung, Benjamin Ilse, Florian Tietz, Ramy Zoubi

Prof. Dr. Dr. rer. nat. Heinz Penzlin, Dr. Eleonore Dressler, Dr. Manfred Dressler,

Dr. med. Matthias Penzlin

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar, noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für die Arbeit erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorliegenden Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder eine andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Ort, Datum

Unterschrift des Verfassers